

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Papel de la hiperprolactinemia en la amenorrea y la
esterilidad**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

María Encarnación Rizo Hurtado de Mendoza

DIRECTOR:

José Botella Llusía

Madrid, 2015

TP
1983
080

María Encarnación Rizo Hurtado de Mendoza



5309860798

PAPEL DE LA HIPERPROLACTINEMIA EN LA AMENORREA Y LA ESTERILIDAD

**Departamento de Ginecología y Obstetricia
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1983**



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. Nº

80/83

© **Mª Encarnación Rizo Hurtado de Mendoza**
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1983
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-7942-1983

Autor.- MARIA ENCARNACION RIZO HURTADO DE MENDOZA

Título.- PAPEL DE LA HIPERPROLACTINEMIA EN LA AMENORREA
Y LA ESTERILIDAD.

Director.- Prof. Dr.D. JOSE BOTELLA LLUSIA, Catedrático
Director del Departamento de Obstetricia y
Ginecología de la Facultad de Medicina de la
Universidad Complutense.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y
GINECOLOGIA.
FACULTAD DE MEDICINA
Madrid, Octubre, 1981

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

HOSPITAL CLINICO DE LA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA
Y GINECOLOGIA

PLANTA 5ª NORTE

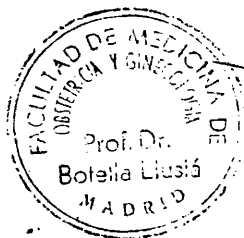
CIUDAD UNIVERSITARIA

MADRID - 3

DON JOSE BOTELLA LLUSIA, CATEDRATICO-DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE
OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNI-
VERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICO: Que la presente tesis doctoral, titulada
"Papel de la Hiperprolactinemia en la Amenorrea y la Esterili-
dad", ha sido realizada por D^a. M^a ENCARNACION RIZO HURTADO DE
MENDOZA, bajo mi Dirección y supervisión constante y la conside-
ro apta para presentarla como tal tesis doctoral.

Y para que así conste, expido el presente en Madrid a
quince de julio de mil novecientos ochenta y uno.



I

A mi hermano, quien
con su estímulo constante
me ha ayudado a lo largo
de mi carrera.

II

AGRADECIMIENTO
=====

- III -

La realización del presente trabajo, para la obtención del grado de doctor, me ha sido posible gracias a la dirección y ayuda constante del Profesor JOSE BOTELLA LLUSIA, quien me ha demostrado una vez más su gran labor docente de maestro, al que debo mi formación como especialista y mi grado de licenciatura. Desde aquí le ofrezco mi más sincera gratitud y reconocimiento.

Asimismo, quiero agradecer su colaboración a la Dra. Pablos, Dra. Borqué y Dr. Cabranes, del laboratorio de Radioisótopos, que dirige el Dr. del Olmo, quienes con su desinteresada labor han colaborado en la realización de este trabajo.

Por último, quiero agradecer a la Srta. Maria Antonia Esteban y a los Sres. Sarasquete, Casado y Aracil, su ayuda mecanográfica, dibujo y fotografía.

IV

I N D I C E
=====

I- INTRODUCCION
=====

1.- EVOLUCION HISTORICA DE LA PROLACTINA	3
2.- BIOQUIMICA	6
3.- MECANISMO DE ACCION DE LA PROLACTINA A NIVEL CELULAR. RECEPTORES DE PROLACTINA	10
4.- MECANISMOS DE SECRECION DE LA PROLACTINA	13
5.- RELACION DE LAS HORMONAS CIRCULANTES SISTEMICAS CON LA PROLACTICA.....	17
A - Estrógenos	
B - Hormonas tiroideas	
C - Glucocorticoides	
D - Somatostatina.	
E - Gonadotropinas	
F - Andrógenos	
6.- SUSTANCIAS NO HORMONALES QUE MODIFIQUEN LA SECRECION DE PROLACTINA.....	23
A - Sustancias hormonoides	
B - Drogas que elevan la prolactinemia	
C - Drogas que inhiben la prolactinemia	
D - Influencia del clomifeno sobre la prolactinemia	
7.- COMPORTAMIENTO DE LA PROLACTINA A LO LARGO DEL CICLO DE LA VIDA.....	29
8.- HIPERPROLACTINEMIA FISIOLOGICA: EMBARAZO, LAC- TANCIA, STRESS.....	31
9.- PAPEL DE LA PROLACTINA EN LA GENESIS DE LAS AMENORREAS SECUNDARIAS.....	35

10.- LA PROLACTINA EN LA ESTERILIDAD	40
A - Ciclo anovulador	
B - Insuficiencia progestacional	
II - MATERIAL Y METODOS	
=====	
1.- ESTUDIO DEL MATERIAL	47
2.- METODO PRACTICADO.....	52
A - Determinacion de LH y FSH	
B - Determinacion de PRL	
C - Conjunto de pruebas dinamicas hipofisarias consideradas por distintos autores	
III - RESULTADOS	
=====	
CLASIFICACION DE CONJUNTO:	
1.- GRUPO CONTROL	61
2.- GRUPO DE AMENORREAS SECUNDARIAS	65
A - Amenorrea secundaria sin galactorrea	
B - Amenorrea secundaria con galactorrea	
C - Amenorrea secundaria con gran hiperprolactinemia.	
3.- AMENORREA SECUNDARIA POST-PILDORA.....	88
4.- OVARIO POLIQUISTICO	99
A - Ovario poliquístico simple sin hirsutismo	
B - Ovario poliquístico con hirsutismo	
5.- CICLO ANOVULADOR	122
A - Grupo de LH elevado	
B - Grupo de LH normal	

- VII -

	Págs.
6.- INSUFICIENCIA PROGESTACIONAL.....	136
A - Grupo de LH elevado	
B - Grupo de LH normal	
IV - COMENTARIOS.....	150
=====	
V - CONCLUSIONES	165
=====	
VI - BIBLIOGRAFIA	171
=====	

ABREVIATURAS

PRL = Prolactina

GH = Hormona de crecimiento

FSH = Hormona folículo estimulante

LH = Hormona luteinizante

TRH = Hormona liberadora de tirotrópina

PIF = Factor inhibidor de prolactina

PRF = Factor liberador de prolactina

TSH = Hormona estimulante de tiroxina

HGC = Gonadotropina coriónica humana

I - I N T R O D U C C I O N
=====

El motivo de ésta Tesis Doctoral es completar el trabajo iniciado con mi Tesina de Licenciatura (1978-1979), en el que intentaba esclarecer el mecanismo de acción de la PRL a través del eje hipotálamo-pituitario-ovárico. Para ello utilicé la Prueba Secuencial del Clomifeno-LHRH en 25 mujeres con amenorreas secundarias o baches amenorréicos.

El presente trabajo muestra cual es la respuesta hipofisaria ante el estímulo múltiples de LH-RH con TRH, poniendo de manifiesto la reserva gonadotropa y prolactínica en 85 mujeres con distintos cuadros clínicos, siendo divididas en los seis grupos siguientes:

- 1 - GRUPO CONTROL
- 2 - AMENORREAS SECUNDARIAS
- 3 - AMENORREA SECUNDARIA POST-PILDORA
- 4 - OVARIO POLIQUISTICO
- 5 - CICLO ANOVULADOR
- 6 - INSUFICIENCIA PROGESTACIONAL

1.- EVOLUCION HISTORICA DE LA PROLACTINA

Cuando en 1928, hace ya por lo tanto más de medio siglo, Stricker y Grueter descubrieron que la hipofisectomía suspendía la secreción láctea, no podrían imaginarse las grandes repercusiones futuras de su descubrimiento. Cinco años más tarde, Riddle, Bates y Dykshorn, utilizando el test biológico del buche de la paloma, aislaron una sustancia activa del lóbulo anterior de la hipófisis, a la que dieron el nombre de prolactina.

La ulterior investigación de la secreción de prolactina en el lóbulo anterior de la hipófisis, durante la era de los bioensayos, tropezó con grandes dificultades debidas a la gran analogía existente entre el modo de obrar biológico de la hormona del crecimiento y de la prolactina. Por otra parte, cuando a los extractos hipofisarios, se les mezclan extractos hipotalámicos, la hormona del crecimiento resulta estimulada, mientras que la prolactina resulta inhibida. Las concentraciones hipofisarias de prolactina son aproximadamente cien veces menores que las de hormona del crecimiento y esta a su vez, tiene también acciones lactogénicas. Todo ello contribuye a crear una mayor confusión en los experimentos animales. Tanto cromatográfica como electroforéticamente, el comportamiento de ambas hormonas era muy semejante y por lo

tanto, eran difíciles de separar. Fue sin embargo la clínica, la que permitió identificar por separado los efectos de ambas sustancias activas. Así por ejemplo, Forbes (92), pudo demostrar en unión de sus colaboradores en 1954, que pacientes con galactorrea, no tenían acromegalia, ni se encontraban en ellas trastornos del crecimiento (Spellacy y cols., en 1968 (285). Por otra parte en las mujeres lactantes tampoco se encontró aumento de hormona del crecimiento, si bien en la vaca y en la cabra lactantes, ésta última hormona está aumentada (304). En 1949 (318), la prolactina ovina es separada y purificada de la hormona del crecimiento en este mismo animal, pero esta separación no pudo ser conseguida en la especie humana por Lewis y cols., hasta 1971 (182). Nada de extraño tiene que desde 1949 a 1970, los endocrinólogos hayan dudado seriamente de la personalidad de la prolactina, y hayan creído, que el hombre y los primates no tenían una hormona prolactínica con personalidad propia, y que la hormona somatotropa, y el lactógeno placentario constituían una sola hormona con acciones múltiples (94, 95, 119, 5, 185, 20, 29, 96, 279). Hoy día gracias a los trabajos de Lewis y cols. (182), esto ya no tiene sentido, y sobre todo, desde que se ha conseguido la caracterización de la fórmula estructural de la somatotropina y de la prolactina, que aunque muy semejantes entre sí, son sin embargo, diferentes (Li y cols. (185), Shome y Parlow (282) . Estas dos hormonas, individualmente sepa-

radas, y con características bioquímicas distintas, se encuentran tanto en los mamíferos incluyendo los primates, como en los animales inferiores. Ha llamado la atención la amplia difusión de la prolactina en el reino animal, encontrándose en los peces, en los anfibios, en los reptiles, y por supuesto, en aves y mamíferos.

Mediante el radioinmunoensayo (265, 120) y menos frecuentemente mediante el bioensayo (97, 104) se evidencia que la prolactina es una hormona independiente, circulando por la sangre de hembras y varones de muy diferentes especies. No se precipita con anticuerpos específicos para la hormona del crecimiento (104, 108, 156), pero en cambio, si tiene propiedades antigénicas por sí misma. A través de la cromatografía, se consigue el aislamiento y separación definitiva de las moléculas de GH y PRL en primates (124) y en seres humanos (136).

2.- BIOQUIMICA

En 1969, Li y cols. (185) habían purificado la PRL, pero sin llegar a poder establecer su secuencia en aminoácidos. Como en todas las proteohormonas del lóbulo anterior hipofisario, el llegar a precisar su composición entraña dos dificultades: a) Obtener cantidad suficiente de extractos hipofisarios que referido al hombre era un obstáculo. b) No solamente hallar su secuencia lineal, sino también su configuración espacial y su relación estereotópica de las distintas moléculas.

Hoy día se sabe que la molécula de PRL tiene una estructura peptídica, de forma elipsoidal y con puentes de disulfuro que la configuran esferoide, pH dependiente en cuanto a su capacidad de polimerizarse y monomérica a pH menor de 3'5 o mayor de 7'5 (310).

Es en 1977 cuando Shome y Parlow (282) exponen la secuencia de aminoácidos de la molécula de prolactina monómera (Fig. 1).

Sin embargo, tanto la PRL ovina, la GH, la PRL de carnero, el lactógeno placentario y la PRL humana, parecen tener grandes semejanzas en cuanto a su secuenciade a.a. se refiere (181), existiendo mayor similitud entre la PRL humana

y la PRL ovina, que entre la PRL humana y la GH, lo que harfa pensar en un origen ancestral común desde una antigua molécula única, por la duplicación genética (224).

Puede ser que la actividad biológica se produzca con péptidos de un peso molecular inferior a los descritos, cuya síntesis sea posible en un futuro, tal como ha sido posible con el factor liberador de las gonadotropinas (LH-RH). El hecho de que todas tengan actividad frente a los receptores específicos de PRL (37), es esperanzador en cuanto a esta hipótesis.

Garner y cols. (112) han visto que la PRL no siempre se encuentra en estado de monómero y han demostrado que la PRL de origen hipofisario es dímera, pero al circular por el plasma se fracciona en monómeros.

Vescovi y cols. (314), han encontrado dos tipos de PRL, una monómera con un peso molecular aproximado de 20.000 y otra trímera con un peso molecular alrededor de 60.000. En casos de adenomas de PRL de la hipófisis se ha encontrado polímeros de PRL con pesos moleculares superiores a 100.000.

Stevens y Lawson (286), han visto en un modelo experimental en ratas que la PRL intracelular es siempre polímera y se hace monómera al atravesar la membrana celular y pasar a la circulación sanguínea.

Lopez del Campo (189), ha visto que las formas mayores, radioinmunológicamente son más activas, es decir, que existe una mayor unión con el anticuerpo y que el stress físico provoca una alteración constante en las formas moleculares de la PRL. En los adenomas hipofisarios estas formas moleculares son muy grandes, siéndolo más cuanto mayor es la malignidad del tumor. También que la PRL encontrada en el suero de la embarazada, en el líquido amniótico y en el cordón umbilical, son de distinto tamaño, existiendo mayor similitud entre la del suero de la madre y la PRL del cordón umbilical.

Vescovi y cols. (314) en 1977, hicieron un estudio comparando los tamaños moleculares entre la PRL humana y la PRL ovina, siendo la proporción de prolactina monómera en la oveja mucho mayor que en la mujer.

SECUENCIA DE LA MOLECULA DE PROLACTINA MONOMERA,
SEGUN SHOME Y PAULOW.

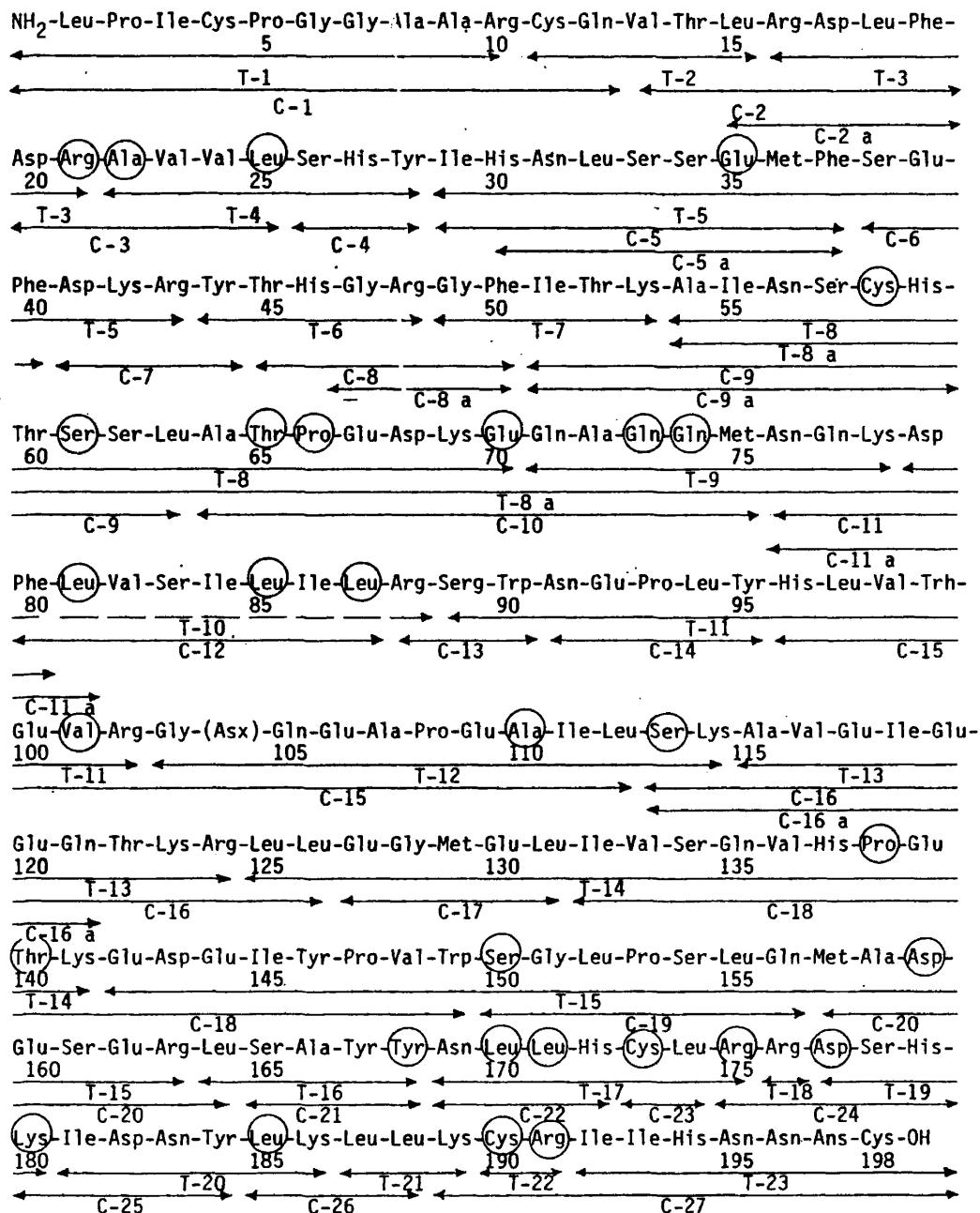


Figura - 1

3.- MECANISMO DE ACCION DE LA PROLACTINA A NIVEL CELULAR. RECEPTORES DE LA PROLACTINA

Mediante métodos de inmunofluorescencia, se han podido observar receptores de PRL en las partes más próximas a los vasos sanguíneos de células de distintos órganos de animales (21, 86).

Turkington, ha encontrado receptores prolactínicos en células de la granulosa del ovario, en el cuerpo amarillo y en el hipotálamo (299, 301). Bohnet (28), ha encontrado siempre receptores a la PRL en el cuerpo amarillo humano.

Manni y cols., los han encontrado en el hígado de la rata (200). Costlow y Gallagher (57) han visto que la propia PRL, induce a la formación de receptores prolactínicos en el hígado.

Mediante el desarrollo de diversas técnicas (280), se ha podido detectar los receptores de PRL en el hígado, riñón, eminencia media de los ratones, así como en la mama, ovario, suprarrenales y vesículas seminales de la rata (302, 53, 261).

Esto demuestra que la PRL tiene múltiples acciones, pero todavía no han podido ser detectadas todas ellas.

Se sabe que los receptores son estructuras macromoleculares, y que su respuesta, una vez que han tomado contacto con la PRL, es a través de la activación del sistema proteinkinasa, dependiente del AMP cíclico.

Según Turkington (299, 301), que ha estudiado el mecanismo de acción de la PRL en las células periféricas, principalmente en la mama, ha visto que ésta acción es igual para todas las hormonas protéicas que actúan sobre la membrana. Así, la membrana reconoce a la PRL e induce a la formación de adenil-ciclase y ésta a través del RNA mensajero graba su mensaje en el núcleo de un gen receptor, en conexión con un gen activador. Posteriormente tiene lugar la fosforilación de las proteínas en los ribosomas, provocándose una síntesis de los productos propios de la respuesta celular. El número de receptores de PRL en los tejidos, está en relación directa con los niveles de PRL en el plasma, por lo tanto, existe una autorregulación.

Es necesario un periodo de tiempo suficiente entre la unión de PRL-receptor para provocar la síntesis del RNA y consiguientemente su producción proteica específica (299). Esta unión receptor-prolactina guarda una relación dependiente de temperatura y tiempo (281).

La vida media de la PRL parece estar alrededor de 15 horas. Según todo esto, para que la PRL consiga su acción

- 12 -

deseada sobre el órgano diana, es necesario que cumpla una serie de requisitos.

4.- MECANISMO DE SECRECION DE LA PROLACTINA

La PRL se segrega principalmente (aunque no exclusivamente) en el lóbulo anterior hipofisario en las células de tipo cromofobo, de forma cíclica y tónica en cuanto a su ritmo nictameral (258, 227, 111, 266, 284, 83, 263, 66, 64) periódicamente y pulsátil, siendo alterada esta secreción cuando hay niveles muy altos de PRL en plasma (284). Para Duello y cols. (79) se segregaría en la misma célula somatotropa.

Farquar (87), ha descrito en las células lactotropas de la adenohipófisis de los animales de laboratorio, unos gránulos de gran densidad electrónica intracelular. Se diferencia de los gránulos de otras células con distinta función hipofisaria, porque estos gránulos unas veces son gigantes y otras de tamaño pequeño, esto se podría explicar por su capacidad de encontrarse como monómero o como polímero.

Zanini (329), ha creado un modelo experimental en la rata, en el que ha injertado la hipófisis extirpada del propio animal debajo de la cápsula renal. De esta forma al desconectar la hipófisis del hipotálamo se dejan de producir todas las hormonas de la adenohipófisis, excepto la PRL que sigue segregando. Este modelo experimental, está siendo estudiado en nuestra Universidad por Oriol Bosch.

Lewinski (180) ha inyectado TRH (sustancia liberadora de PRL) y ha visto que los orgánulos intracelulares desaparecen, provocando una deplección de estas células y evidenciándose su origen de células lactotropas.

Leonardelli (179), inyectando intraventricularmente PRL en animales, disminuye la producción de gránulos por las células lactotropas.

Maurer y Gorski (207), han visto que los estrógenos facilitan la producción de PRL.

Parece que existe una serie de sustancias o fármacos que actuarían facilitando la permeabilidad de la membrana intracelular, produciéndose la secreción de PRL por los gránulos. Por el contrario, otras sustancias como la Dopamina y la Bromocriptina, impedirían esta acción, pero de esto hablaremos más adelante.

Herbert y cols. (132) en 1979, han visto que existe una autorregulación de las células lactotropas, que depende de los niveles de PRL en plasma.

El mecanismo de secreción de la PRL, es opuesto al resto de las hormonas de la adenohipófisis. Su secreción depende de una falta de modulación del factor frenador procedente del hipotálamo, mientras que el resto de las hormonas son secretadas por la acción de sus correspondientes

factores liberadores, residentes también en el hipotálamo. Se ha visto que por lesiones en la eminencia media o al corte del tallo hipofisario se produce una elevación de los niveles de PRL plasmática (75, 213, 297, 137).

En principio se creyó que existía una relación entre el aumento de gonadotropinas y la disminución circadiana de la secreción tónica de PRL, pero posteriormente al ser sintetizado el LHRH, se ha visto que éste es capaz de producir un aumento de gonadotropinas plasmáticas, pero los niveles de prolactina permanecen invariables.

El factor liberador hipotalámico de PRL, está todavía sin descubrir. Sin embargo se cree que existe un PIF (Prolactin Inhibiting Factor), capaz de inhibir los niveles séricos de PRL. Durante mucho tiempo la Dopamina se ha creído que era este PIF, pues se ha visto que un aumento de Dopamina es seguido de una disminución de los niveles séricos de PRL (232). Lo mismo ocurre si se administra por vía oral, intramuscular, o intravenosa un precursor de la dopamina como es la L-DOPA. A los pocos minutos se produce una disminución de la PRL en sangre periférica (127, 164, 240, 208, 232, 307, 103, 157, 177, 209). Esto nos demuestra la relación tan íntima que existe entre la PRL y la dopamina. Sin embargo, otros autores creen que la acción del PIF corresponde al ácido gamma-aminobutírico, de diferente naturaleza

química, pudiéndose aislar del hipotálamo del cerdo por Shally y cols. (269).

En el hipotálamo de la tortuga ha sido hallado una PRL, pero en el hombre esto no ha sido posible. Cabe pensar que la secreción de PRL se realice a través de un mecanismo inhibitor del PIF hipotalámico o de su acción sobre los órganos diana y no por acción del PRF sobre la liberación de PRL.

Se ha comprobado que el TRH (hormona liberadora de tireotropina) es capaz de aumentar los niveles de PRL, al mismo tiempo que de TSH (hormona estimulante del tiroides) (184, 294, 66, 227, 266, 312), pero tampoco se cree que este sea el mecanismo de liberación de la PRL, pues en la mujer lactante cuando se producen estos picos de elevación de PRL ante la succión mamaria, también debería existir aumento de TSH y de T_3 , T_4 y no se produce.

5.- RELACION DE LAS HORMONAS CIRCULANTE SISTE-
MICAS CON LA PROLACTINEMIA

A - ESTROGENOS

No se sabe exactamente cual es el mecanismo por el cual los estrógenos producen una elevación de PRL. Parece ser, que es necesaria una actuación prolongada y no de forma aguda para que surja su efecto. Así pues, podría suponerse que esta acción estrogénica sea a nivel de sensibilización de los receptores ya existentes del lactotrofo o facilitando la aparición de otros nuevos, produciéndose los cambios necesarios para la elevación de PRL. Así nos encontramos que algunos autores (1, 145, 303, 117, 187, 326, 295), mediante la administración crónica de estrógenos han encontrado elevaciones significativas de PRL, mientras que otros (189, 251) no han encontrado una respuesta positiva con la administración rápida de estos esteroides sobre la secreción de PRL basal.

Esta acción progresiva y positiva de los estrógenos sobre la prolactinemia, se confirma en el embarazo, en el que parecen ser los estrógenos los responsables del incremento de PRL; en el periodo de gestación del mono rhesus se a visto que no existe ni aumento de estrógenos ni de prolactina (110).

Sin embargo, se ha visto que en el toro no es necesario este periodo de permanencia de los estrógenos para que se produzca una elevación inmediata de PRL ante la presencia de estrógenos exógenos (270).

Otros autores como Turksoy (303), dicen que los estrógenos facilitan la secreción de PRL a lo largo del ciclo.

Stone y cols. (287) han visto en la hipófisis de la rata que el 17 β -estradiol aumenta la actividad de RNA mensajero, al mismo tiempo que existe aumento de gránulos de PRL en las células lactotropas.

Jacobi y cols. (140), han visto que los estrógenos aumentan la proliferación de las células lactotropas, pero no incrementan el número de granos secretorios.

Rakoff (246), ha demostrado que la inyección con Benzoato de estradiol, aumenta la secreción de PRL en la adenohipófisis, si anteriormente han sido las células lactotropas hipofisarias estimuladas con TRH. Lemarchand-Beraud y cols. (178), han visto que la respuesta al TRH es mayor dependiendo de los niveles del estradiol en sangre.

Jimenez , Voogt y Carr (145), creen que el aumento de la prolactina por el estradiol es debido a la acción inhibidora que ejerce el estradiol sobre la síntesis de

dopamina a nivel hipotalámico.

London y cols. (188), piensan que los estrógenos aumentan la reserva de FSH y LH, pero si existe una hiperprolactinemia acusada, este efecto no se produce.

B - HORMONAS TIROIDEAS

Tienen una acción doble, mediante el TRH hipotalámico que aumenta los niveles de prolactina (291) y mediante el T_1 o la monoiódotironina que es capaz de estimular la producción de PRL en el lactotrofo hipofisario (271).

C - LOS GLUCOCORTICOIDES

Parece que la PRL juega un papel importante sobre la función adrenal. Así Guist y cols. (122), han visto que en casos de adenoma de PRL la DHEA se encontraba aumentada.

Para Ogle y Ritay (231) la PRL estimula la formación de corticosterona en la rata hembra. Weiss y cols. (317), han visto que la hiperprolactinemia, como consecuencia de drogas psicotrópicas, produce un aumento de DHEA.

Para Parker y cols. (235), el aumento de la DHEA en la rata es como consecuencia de que ésta tiene abundantes receptores a la PRL en las glándulas suprarrenales y al ser estimuladas por la PRL se produce un aumento en la síntesis de esteroides y por consiguiente la formación de DHEA.

Se ha visto que hiperprolactinemias que cursaban con amenorreas tenían la DHEA aumentada (43).

Podemos decir por tanto, que la PRL es un estimulante específico en la formación del sulfato de dehidroepi-androsterona.

D - LA SOMATOSTATINA

Algunos autores (88, 49, 305), creen que tiene importancia en la liberación de PRL, ya sea de modo permisivo ó estimulando bien sola ó asociada a las prostaglandinas (163, 268, 13).

E - LAS GONADOTROPINAS

Numerosos estudios han demostrado que la PRL sí tiene una influencia decisiva sobre las gonadotropinas. Algunos de ellos (309), sitúan esta acción de la PRL a nivel hipotalámico, provocando un bloqueo en la secreción de las gonadotropinas. Sin embargo, actualmente se cree que las gonadotropinas, tanto la FSH, como la LH, no ejercen ninguna acción sobre la PRL. Investigadores como L'Hermite, Canfriz y Roby (183) observan que la inyección de FSH y LH, no altera para nada la prolactinemia. A la misma conclusión han llegado Lachelin y cols. (165), que han visto que existe una independencia total entre la FSH y LH con la PRL ante la prueba de múltiples estímulos con LHRH y TRH. Nosotros

(256), ante un estudio hecho a 25 mujeres con amenorreas secundarias, estimulándolas con 500 mg. de clomifeno, llegamos a la conclusión de que no existía influencia (o variación de la prolactinemia) del citrato de clomifeno sobre la prolactina.

F - LOS ANDROGENOS

Tenemos dos tendencias sobre la influencia o no de los andrógenos sobre la prolactinemia. Así para Bassi y cols. (12) el sulfato de DHEA aumenta la prolactinemia. Para Kerdelhue y cols. (153) es la testosterona la resultante del aumento de prolactina. Sin embargo Jacobs y cols. (139) dicen que el aumento de la prolactinemia atribuible a la testosterona, es solamente casual, debido a que en el ritmo nictameral existe aumento de secreción de ambas hormonas, ya que tanto para la testosterona como para la PRL, la secreción es mayor en la madrugada. Fonzo y cols. (91) han visto que utilizando acetato de ciproterona en muchachas para retardar la pubertad, existía aumento de prolactinemia. Esto es contrario a las teorías dichas en un principio, pues para este autor la disminución de los niveles de testosterona lleva consigo un aumento de la prolactinemia. No está esto muy claro, puesto que en otros trabajos (30), no existe un absoluto acuerdo en que la ciproterona disminuya la testosterona plasmática.

- 22 -

Lopez del Campo (189), no ha encontrado ninguna influencia de la testosterona sobre los niveles basales de PRL.

6.- SUSTANCIAS NO HORMONALES QUE MODIFICAN LA SECRECIÓN DE PRL

En la literatura hemos podido ver, que existen una serie de sustancias químicas que se encuentran en el S.N.C. cuya acción está a nivel de la transmisión sináptica de los impulsos nerviosos y que tienen acciones sobre la PRL bien permisivas o evitando su efecto.

A - SUSTANCIAS HORMONOIDES

Estas sustancias son: Adrenalina y Noradrenalina (173, 22, 293), la Histamina y la Serotonina (172, 150, 116, 174, 84), Encefalina (316) y Endorfinas (78, 206, 125).

La secreción de PRL, se ve afectada por varias sustancias químicas periféricas como la Glucosa (173, 52), el Litio (134, 223), el Níquel (42), el Ácido Acético (186), la Arginina (245) y el Triptofano (194). Sin embargo la secreción de PRL no se ve afectada por los ácidos grasos libres, el colesterol o los triglicéridos, que son conocidos como estimulantes de la hormona del crecimiento (105).

Por otra parte, tenemos que existen una serie de fármacos productores de una hiperprolactinemia y aunque la causa sea exógena, nos producirán unos síntomas clínicos. Por tanto, creo que se debe hacer un comentario acerca de ellos:

B - DROGAS QUE ELEVAN LA PROLACTINEMIA

1. SULPIRIDE

Parece ser que el mecanismo de acción de éste fármaco, es actuando sobre el núcleo "Arcuatus" produciendo una inhibición del PIF o L-Dopa y de la LHRH, por tanto es muy frecuente el observar mujeres que tras el tratamiento con este fármaco cursan con amenorrea y/o galactorrea.

El aumento de prolactinemia, ha sido visto por (4, 216, 259).

Buvat y cols. (38) piensa que el sulpiride además de elevar el PRL, disminuye la LH impidiendo la ovulación, y Benakis y cols. (16), creen que el sulpiride tiene acción liberadora de PRL y antiliberadora de LH-RH. McLeod y Robyn (210), creen que no solo es un antagonista de la L-Dopa sino que disminuye su efecto a nivel hipofisario.

2. LAS ANFETAMINAS

Ravitz y Moore (248), han demostrado que tanto las anfetaminas como la cocaína, como el metilfenidato por su acción antidopaminérgica elevan la PRL.

3. CLORPROMACINA

Es frecuente en la clínica el encontrarnos con mujeres que cursan con amenorrea y/o galactorrea después de

un tratamiento con clorpromacina. Han atribuido su acción a la inhibición de los mediadores dopaminérgicos, consiguiéndose por tanto un aumento de prolactina (3, 7, 324).

4. LA RESERPINA

También ha sido estudiada por Baumen y cols. (14) y por Reyes y cols. (253), como sustancia que aumenta la prolactinemia. Parece ser que el mecanismo de acción de todas estas sustancias es o inhibiendo a los mediadores de la dopamina, o actuando sobre los receptores de la misma.

5. EL T.R.H.

Este tripéptido que fue aislado por Guillemin, lo podemos encontrar en el comercio. Es el causante de dos efectos tan importantes como la liberación de tireotropina estudiada por (33, 35, 39, 198), y el aumento de prolactina en suero por el efecto de la TRH que ha sido estudiada por Healy y Burger (130). A consecuencia de ello, se ha podido realizar una prueba funcional sobre la reserva proláctica hipofisaria que es tema de esta tesis y de la que hablaremos ampliamente más adelante.

6. LA METOCLOPRAMIDA

Esta droga estimula la secreción de PRL y de tireotropina para Healy y Burger (131, 130). Su acción parece

ser debida a un antagonismo sobre los receptores dopaminérgicos e inactivando la acción de la dopamina sobre los núcleos hipotalámicos. Todos los elevadores de la prolactina son frenadores de la liberación de las gonadotropinas, por ello se producen síndromes de amenorrea y galactorrea.

Lachelin y cols. (166), también creen que la metocloplamida tiene acción antidopaminérgica a nivel hipotalámico. Para Quingley y cols. (242), además de antagonizar a la dopamina, eleva a la LH, y para Ogihara y cols. (230) estimula la PRL, y aumenta la secreción de aldosterona.

7. LA SEROTONINA

Provoca una liberación de PRL en ratas, según algunos autores (50, 191, 264). Su acción es debida al antagonismo existente entre las indolaminas y la dopamina. La melantonina, que es otra indolamina, unos autores creen que aumenta la PRL (264). Sin embargo para otros, la implantación de esta sustancia de forma subcutánea, no produce aumento de prolactina.

C - DROGAS QUE INHIBEN LA PROLACTINEMIA

El factor inhibidor de la prolactina o PIF, por excelencia, ha sido la dopamina. Así han demostrado el efecto depresor de ésta sobre la PRL varios autores (82, 147, 296, 146, 175, 233, 321, 243.). Esta acción ha podido ser

demostrada tanto en ratas (233, 321), como en monas (175), como en la misma especie humana (147, 296). Pero recientemente Shally y cols. (269), han aislado del hipotálamo del cerdo un derivado del ácido gamma-amino-butírico, que probablemente sea el verdadero PIF.

Mención especial debe tenerse al hablar de la Bromocriptina, o CB₁₅₄, que es una droga revolucionaria en los últimos tiempos. Fue sintetizada por Fluckingen y Del Pozo (68).

Otras sustancias antiserotonínicas y cuya acción es disminuir los niveles de PRL es la Metisergida, que ha sido empleada por (234, 171, 60), y la Metergolina que fue sintetizada por Crosignani y cols. (60), cuyas acciones son frenar la secreción de prolactina.

D - EFFECTO DEL CLOMIFENO SOBRE LA PROLACTINEMIA

Hirvonen, Ranta y Seppala (133), observaron que las mujeres eran refractarias al Clomifeno, cuando su prolactinemia estaba elevada, y Canales, Lasso y cols. (41), vieron que el clomifeno no influía sobre la prolactinemia durante el puerperio, en un estudio hecho a 10 mujeres. Sin embargo, para Dannies, Yeno y Tashijan (61), no sólo el clomifeno, sino también el antiestrógeno taxomifen, aumentan en algunos tipos de ratas la síntesis de prolactina. En

cambio, para Dawood y Saxena (62), la prolactina no es alterada por el clomifeno. A esta conclusión también llegamos nosotros después de haber sometido a 25 mujeres a una dosis de 500 mg. de clomifeno, no encontrando ninguna variación significativa de la prolactinemia (256).

7.- COMPORTAMIENTO DE LA PROLACTINA A LO LARGO DEL CICLO DE LA VIDA

A partir de la 25 semana de gestación, los niveles de prolactina aumentan progresivamente en el feto, hasta el momento del parto, disminuyendo desde la sexta semana de vida (Aubert, Grumbach y Kaplan, 1975) (9).

Durante la pubertad, se observa un aumento de los niveles de prolactina. En el hombre, estos niveles son mucho menores, de forma que comparándolos con los de una mujer premenopáusica, siguen siendo inferiores a los de ésta, según Guyda y Friesen (123) en 1973, Ehara, Yen y Siler en 1975 (80). Esto nos hace ver que la prolactina aumenta en presencia de estrógenos, pues en el embarazo existe aumento de estrógenos y de prolactina. Dicho aumento de prolactina, no se observa en el mono rhesus, ni tampoco se produce aumento de estrógenos según Friesen y cols. (110).

Existe un ritmo día-noche, para la secreción de prolactina. Los niveles de prolactina aumentan durante la noche, al poco tiempo de iniciarse el sueño y disminuyen durante el día (Nokin y cols., 1972 (227); Parker y cols. 1974 (236)).

En 1977 Vekemans, Delvoye, L'Hermite (313), estudiaron en 55 ciclos de mujeres normales, la curva de pro-

lactina a lo largo del mismo. Comprobaron que la prolactina va aumentando durante la fase folicular, y alcanza un máximo periovulatorio, coincidiendo con el punto más elevado de la LH y presentando por tanto una curva casi paralela a ésta.

Estudios sobre el comportamiento fisiológico de la prolactina en el ciclo, fueron hechos por Pasteels y Robyn en 1973 (237), y posteriormente, Boyd y Sanchez Franco (33) han estudiado los cambios en la respuesta al TRH que la prolactina presenta a lo largo de todo el ciclo; así como los niveles basales de prolactina eran más altos en el momento de la ovulación, en cambio la respuesta al TRH parece ser máxima en la fase lútea del ciclo. Más recientemente Chang (47) en 1978, ha estudiado la curva fisiológica de la prolactina, el estradiol, las gonadotropinas y la progesterona en ciclos de mujeres normales, admitiendo que la prolactina aumenta en el momento de la ovulación pero se mantiene elevada durante la segunda mitad del ciclo.

La prolactina es una hormona de stress como veremos más adelante, cuyo nivel aumenta después de un ejercicio físico o stress emocional (226). Por otra parte, tenemos que la prolactina se segrega de forma pulsátil y es necesario hacer varias tomas para su determinación, evitando así sus fluctuaciones.

8.- HIPERPROLACTINEMIA FISIOLÓGICA: EMBARAZO,
LACTANCIA, STRESS.

Se ha visto que en estas condiciones determinadas, la prolactina consigue alcanzar unos valores considerables (271, 114, 151, 218, 106), no obtenidos por ningún método de estimulación de los que habitualmente se utilizan para valorar la función prolactínica del eje hipotálamo-pituitario-ovárico, pues así mientras que con el estímulo de TRH, o del sulpiride se consiguen unos valores de PRL que oscilan entre los 15 y los 30 ngr., los niveles de PRL obtenidos al final del embarazo, son de 10 a 15 veces más altos que las basales durante el ciclo menstrual normal de la mujer. A estas cifras, no se llega de una forma brusca, sino paulatinamente y de forma paralela al crecimiento de estrógenos y progesterona (58, 63).

Inmediatamente después del parto, los niveles de estrógenos y progesterona descienden, no ocurriendo lo mismo con los niveles de PRL que permanecen igualmente elevados hasta las 24-28 horas post-parto, llegando a unos niveles normales o superiores a la normalidad hacia la segunda o tercera semana post-parto. Es bien sabido que el factor que determina ese descenso brusco de estrógenos y progesterona no es otra cosa que la expulsión de la placenta y que la retención de cotiledones placentarios arruina la lactación de la madre.

Bohnet, Gomez y Friesen (27), han visto que los estrógenos disminuyen los receptores prolactínicos en la fase secretoria de la mama, mientras que los aumenta en la zona de la glándula que se encuentra en crecimiento.

Se cree que esa elevación de los niveles de PRL, durante un periodo de tiempo en que los estrógenos y la progesterona estan disminuidos, permite que la PRL actúe sobre la célula mamaria provocando la síntesis de leche y su excreción, que parece ser imposible cuando existe hiperestrogenismo.

Rigg y Yen (255), han visto una serie de hechos en los que no se sabe su mecanismo de producción, ni cual es la finalidad de ellos; así han observado que una hora antes del parto, existe una disminución de los niveles de PRL, no ocurriendo lo mismo en pacientes en las que se les practica una cesarea. Una hora después del parto, los niveles de prolactina recuperan sus valores primitivos tan elevados. A las seis horas, vuelven a disminuir los niveles para mantenerse aproximadamente en la mitad respecto al día previo al parto.

Es sabido que la PRL, per sé, no es capaz "in vitro" de provocar la secreción láctica del acini de la glándula mamaria, sino que es necesaria la acción de otros elementos hormonales como la insulina, la hormona del crecimen-

to y el lactógeno placentario. Parece ser que el mantenimiento de la lactación es facilitado por la acción que tiene la PRL en la retención acuosa electrolítica, estimulante de la sed.

Se ha comprobado que durante la lactación, con cada uno de los estímulos del pezón, se producen unas descargas de secreción de PRL, unos minutos más tarde a la succión del pezón. Hart y Linzell (128, 129) han estudiado el mismo fenómeno en la cabra, y gracias al radioinmunoensayo se pueden analizar con facilidad y rapidez los cambios de nivel de PRL en el plasma. Se desconoce cual es el mecanismo por el que se produce este hecho, pero existen dos teorías, una hormonal, en la que se descarta el TRH como estimulador, y otra neurológica. En ratas en las que se les han denervado las mamas, se ha conseguido provocar elevaciones de PRL estimulando el pezón.

El stress, es otra de las causas por las que se produce hiperprolactinemia (162), no se sabe a que es debido esto, si es porque la PRL esta primitivamente elevada ante una reacción orgánica como es el stress, o bien si los cambios hormonales que durante éste se producen son seguidos de una elevación secundaria de PRL.

Debido a esto, nosotros hemos hecho dos determinaciones basales a los -15' y a los 0 minutos con el fin de

evitar las fluctuaciones emocionales.

Se ha visto que en los actos quirúrgicos las cifras de PRL se multiplican de 6 a 8 veces, volviendo a la normalidad a las 24 horas del post-operatorio (195). Este aumento de PRL, no es acompañado de un aumento de la hormona de crecimiento.

El ejercicio físico también produce un aumento de los niveles de prolactina, pero a los 15 minutos se recuperan los valores anteriores a éste.

La hipoglucemia insulínica produce un aumento de los niveles de PRL de 4 a 10 veces respecto al valor basal, lo mismo ocurre con la hormona de crecimiento que se eleva 4 ó 5 veces por encima de sus cifras normales (102, 322,54).

9.- PAPEL DE LA PROLACTINA EN LA GENESIS DE LAS AMENORREAS SECUNDARIAS

Se define la galactorrea como la secreción de leche por el pezón, siendo ésta patológica cuando se produce fuera de estas tres circunstancias fundamentales como son: el embarazo, el puerperio y la lactancia fisiológica.

El papel que ocupa la hiperprolactinemia relacionada con la amenorrea secundaria, es mucho más amplio que lo que se pensó en un principio como veremos.

Es en 1855 y 1882 cuando Chiari y Frommel describieron la asociación de amenorrea y galactorrea en el postparto. Y es en 1953 cuando Argonz del Castillo (8) y luego Forbes y Albright (92), observan la asociación de galactorrea, amenorrea y atrofia general inconstante, sin estar relacionada con el embarazo, encontrándose en 8 de sus 15 casos un tumor hipofisario. Posteriormente son ya numerosas las comunicaciones de la literatura médica mundial que asocian la hiperprolactinemia con la galactorrea, citaremos algunas de ellas (92, 19, 197, 196, 149, 298, 40, 222, 2, 275, 65, 74, 260, 160, 320, 300, 190, 89, 308, 109).

Sin embargo, la asociación de la hiperprolactinemia es mucho más difícil con la amenorrea sin galactorrea,

aunque también se ha demostrado que una simple amenorrea secundaria se produce por la elevación de la PRL. Así, Franks y Jacobs (100) ven que el 20% de las amenorreas con o sin galactorrea, se deben a una hiperprolactinemia. Wolpe (315), llega a la conclusión de que la hiperprolactinemia en ausencia de las alteraciones de las gonadotropinas, produce amenorrea.

Corbey y cols. (55), en un estudio que hacen a 27 mujeres hiperprolactinémicas, encuentran que todas ellas tienen amenorrea pero sólo 14 cursan con galactoreea. Forsbach (93) de 20 pacientes con hiperprolactinemia encontró cinco que tenían amenorrea y galactorrea, y las restantes solo amenorrea.

Franks, Jacobs y Hull (99), en un estudio con 52 casos de hiperprolactinemia, vieron que 17 de ellas tenían un microadenoma de la hipófisis. Estas mujeres eran amenorreicas y estériles y mediante el tratamiento de bromocriptina se obtuvo en el 80% de los casos un ciclo normal, luego los microadenomas son también susceptibles al tratamiento con bromocriptina.

Chang (46) de 34 mujeres con amenorrea-galactorrea ve que todas ellas tienen aumentada la PRL y en 18 existen microadenomas hipofisarios.

Las amenorreas secundarias sin galactorrea y con hiperprolactinemia, han sido también descritas por Franks y cols. (98), Hull y cols. (135) y por Van Camphenhout y cols. (306). En nuestro grupo de amenorreas secundarias, nos encontramos con que los niveles de PRL como mínimo, se encuentran por encima de lo normal o al menos existe una reserva de PRL exagerada.

Isaacs y cols. (138), han hecho investigaciones para ver que relación existe entre la anorexia nerviosa y la hiperprolactinemia, no pareciendo existir una relación directa entre ambas.

Han sido hechos diversos estudios sobre las amenorreas galactorreicas e hiperprolactínicas por Del Pozo y cols. (69), Sepala y cols. (277), Lloyd y cols. (192) y Mrouen (222).

Hoy día, debido al uso tan elevado de contraceptivos, se están haciendo estudios sobre los efectos que estos tienen sobre el organismo, siendo también uno de los apartados de esta tesis.

Fries y Nillius (107), han descrito casos de amenorrea-galactorrea consecutiva a la ingestión prolongada de contraceptivos orales.

Recientemente Reyniak y cols., en 1980, en un estudio que hicieron a 123 pacientes tratadas con contraceptivos orales, vieron que el 30% de ellas, cursaban con hiperprolactinemia post-tratamiento en distintos grados, no existiendo relación entre la dosis de esteroides, ni con la duración del tiempo transcurrido con contraceptivos orales, respecto a la hiperprolactinemia (254).

Nos encontramos con que las determinaciones basales de PRL después de un tratamiento con contraceptivos son siempre muy elevadas, quizás esto sea debido a la acción estimulante de los estrógenos respecto a la PRL.

El mecanismo de acción no está del todo claro como veremos a continuación. Vamos a hacer un repaso bibliográfico acerca de este punto. Van Look (309) opina que la hiperprolactinemia es la causante de un descenso de las gonadotropinas. Por el contrario Volpe y Friesen (315) dicen que en los casos de hiperprolactinemia estudiados por ellos no encuentran que las gonadotropinas esten alteradas. En cambio Zarate y cols. (330) en dos casos de pseudociesis que se acompañaban de hiperprolactinemia, vieron que las gonadotropinas se encontraban bajas. Nosotros de una forma escueta en este apartado diremos que la hiperprolactinemia no deprime la secreción de FSH, pero si en cambio disminuye considerablemente la secreción de LH.

- 39 -

Es evidente que un descenso de la LH podría explicar la amenorrea y la anovulación, independientemente de la acción que la PRL pueda tener sobre la granulosa del ovario.

10.- LA PROLACTINA EN LA ESTERILIDAD

En recientes trabajos "in vitro", se ha demostrado que la producción de progesterona por las células de la granulosa puede ser disminuida cuando se le añade al medio grandes cantidades de PRL (211).

Se ha descrito que mediante la elevación de PRL con sulpiride (71) se consigue una disminución o abolición del pico de la LH, consiguiéndose un descenso de los niveles de progesterona en la mujer normal.

En el ser humano, se ha visto como con una disminución de la prolactinemia con CB-154 hasta valores inferiores a los normales o indetectables, se consigue no sólo una reducción en la tasa de la progesterona (273), sino un acortamiento de la fase lutea de los ciclos de estas mujeres tratadas, ya que una de las funciones fisiológicas de la prolactina es el mantenimiento del cuerpo amarillo. De aquí se deduce que además de la acción farmacológica de la droga sobre el ovario (257), la PRL es necesaria para un normal mantenimiento de la función ovárica, pero que una elevación excesiva de esta hormona produce un deterioro en la función ovárica.

Se ha visto (23) que el ritmo pulsátil de la LH, se ve influenciado al producirse una elevación de PRL mediante TRH.

Se sabe, que cuando la función ovárica se encuentra alterada a consecuencia de una hiperprolactinemia, al bajar los niveles de PRL se puede restaurar esta función volviendo a reaparecer la fertilidad y la menstruación (67, 15).

Marsh y Le Marie (203), han estudiado "in vitro" la respuesta del cuerpo luteo ante el estímulo de HCG, LH, y PE_2 , encontrando que el cuerpo luteo menstrual tiene una mayor síntesis de C-AMP y de esteroides que el producido en el embarazo, creyendo estos autores que esta diferencia se debe a los niveles altos de PRL circulante durante el embarazo.

Nosotros hemos considerado a la Insuficiencia Luteínica de dos maneras: a) fase luteínica de intensidad normal, pero de duración breve, y b) fase luteínica de duración normal pero de escasa intensidad.

El diagnóstico tanto de insuficiencia progestacional como el de ciclo anovulador, lo hemos obtenido mediante: citología seriada, dos microlegrados y temperatura basal.

Hoy día nos encontramos que es frecuente el acortamiento de la fase lutea (Short Luteal Phase Syndrome) en la clínica ginecológica, pareciendo tener relación con la hiperprolactinemia provocada por el sulpiride y mediante el tratamiento con el CB-154 se vuelve a la normalidad (276. 56, 67).

La relación hiperprolactinemia y amenorrea es muy frecuente hoy día, así diversos autores (24, 25, 142, 253) dan un porcentaje de hiperprolactinemia entre el 15 y el 29% en casos de amenorreas idiopáticas, cuya curación se obtiene fácilmente disminuyendo los niveles de PRL. Por tanto, es conveniente hacer una determinación basal en principio a toda aquella amenorrea "idiopática". Sin embargo, se nos pueden escapar muchos casos en los que las cifras de prolactina apenas puedan considerarse como patológicas, capaces de provocar una alteración en el ciclo ovárico, pero al administrarles CB-154 y meterlas dentro de un patrón más normal, se consigue que aparezca la menstruación.

Si hacemos un resumen de este apartado, nos preguntaremos si la prolactina es luteolítica o luteotrópica, pues bien, se puede considerar que cumple las dos funciones y que ocupa mejor un sitio de controladora que de mera estimuladora o supresora.

En los últimos años, se ha visto la gran importancia que tiene la hiperprolactinemia en la génesis de muchas esterilidades de origen ovárico y mediante la introducción del CB-154 (Parlodel) se han podido confirmar estos hechos y resolver gran cantidad de casos.

La esterilidad debida a la hiperprolactinemia es de dos tipos:

A) Ciclo anovulador

B) Insuficiencia progestacional

A - CICLO ANOVULADOR

Hay que distinguir entre mujeres jóvenes que han sido siempre anovulatorias y revisten un cuadro de ovario poliquístico, las cuales nada tienen que ver con una hiperprolactinemia, y las que experimentan un ciclo anovulador al cabo de un tiempo en que han tenido una fertilidad normal, siendo estériles secundarias.

Bohnet y Schneider (26), en un estudio que hacen a mujeres anovuladoras, encuentran que existe una hiperprolactinemia nocturna y que con el tratamiento con bromocriptina se vuelve a la normalidad ovulando. Bohnet y cols. (25), hacen mucho hincapié en que probablemente el mayor porcentaje de ciclos anovuladores en mujeres maduras, anteriormente han tenido una fertilidad normal y a causa de la

hiperprolactinemia se produce alteración en el ciclo ovárico dando lugar a un ciclo anovulador.

Pepperell y cols. (239) en un estudio a 37 estériles por anovulación, siendo todas ellas reacias al tratamiento con clomifeno, encontró que 16 de ellas (43%) presentaban galactorrea y que 14 de ellas (37%) tenían prolactina muy elevada. A todas estas mujeres se les administró bromocriptina, y 17 de ellas (44%) respondieron con un ciclo bifásico ovulatorio y 14, es decir el 37%, quedaron embarazadas.

Botella y cols. en un estudio a 22 mujeres con ciclo anovulador y una hiperprolactinemia de 150 ngrs. como mínimo, ha conseguido que 12 quedaran embarazadas, es decir el 54%.

Otros autores que han estudiado la inhibición de la ovulación por la hiperprolactinemia son Apter y cols. (6), Crosignani y cols. (59) y Strauch (289).

Del Pozo y cols. (68), creen que la PRL por sí misma es incapaz de producir amenorrea o ciclo anovulador, sino que tiene una acción antigonadotropa a nivel central hipofisario y/o hipotalámico, provocando bloqueo en la secreción de las gonadotropinas.

B - INSUFICIENCIA PROGESTACIONAL

Es en los últimos años cuando se ha empezado a pensar en la insuficiencia progestacional como causa de esterilidad, ya que anteriormente no se le prestó ninguna atención y mucho menos como causa de esterilidad. No-
yer la denomina "fase luteínica corta", y nosotros la clasificamos de dos formas, como se ha explicado anteriormente, el caso es que tanto la fase luteínica corta como la insuficiente producen una vida precaria del cuerpo amarillo que es causa más que de esterilidad de infertilidad, por falta de implantación adecuada del blastocisto al encontrarse con un endometrio mal preparado.

Mac Natty y cols. (212) sitúan la acción de la hiperprolactinemia sobre las células de la granulosa, disminuyendo la acción de estas y la producción de progesterona por el cuerpo amarillo "in vitro".

Otros autores que están de acuerdo en esta teoría son Geller y cols. (115) y Kenmann y cols. (152).

46

II - MATERIAL Y METODOS

=====

1.- ESTUDIO DEL MATERIAL

Como material hemos utilizado 85 casos de mujeres, que han sido distribuidos de la siguiente forma, atendiendo a su clínica.

- a) Siete casos de mujeres normales como grupo control.
- b) Veintitres casos de mujeres con amenorreas secundarias sin galactorrea.
- c) Seis casos de mujeres con amenorrea y galactorrea.
- d) Tres casos de mujeres con amenorrea secundaria con hiperprolactinemia muy elevada, pero sin galactorrea.
- e) Seis casos de amenorreas secundarias post-píldora.
- f) Dieciseis casos de ovario poliquístico.
- g) Doce casos de ciclos anovuladores.
- h) Doce casos de insuficiencia progestacional.

Todas las mujeres han sido objeto de una cuidadosa selección. Los casos normales utilizados como patrón, constituyen un grupo de voluntarias entre los 18 y 25 años, a las cuales se les realizó citología vaginal seriada y curvas de temperatura basal comprobando que se trataba de ciclos completamente normales.

En las mujeres con amenorrea secundaria, se eliminaba cualquier causa de amenorrea que pudiera ser de una etiología orgánica o bien definida. Las pacientes que tenían gran hiperprolactinemia fueron tres casos, en los cuales, el hallazgo de PRL era tan alto, que parecía que se debían clasificar aparte de aquellas en que la PRL era considerablemente más baja, pero su sintomatología clínica (amenorrea sin galactorrea) era la misma.

De los siete casos de amenorrea post-píldora, nos encontramos con que tres tenían galactorrea y los otros tres solamente amenorrea secundaria. Finalmente, los casos de insuficiencia progestacional y de ciclo anovulador, procedían del servicio de esterilidad, siendo casos de esterilidad matrimonial cuidadosamente comprobados con citología vaginal seriada, dos microlegrados en el mismo ciclo, temperatura basal y otra serie de análisis meticulosos de todos los factores probables de infertilidad, habiéndose llegado a la conclusión de que se trataba en un caso y otro, de ciclos anovuladores o de fase lútea inadecuada, como únicos responsables de la esterilidad de la pareja.

El método consiste en realizar el doble estímulo mediante la administración de 100 mcg. de LH-RH (Luforán) más 300 mcg. de TRH a cada una de las pacientes.

Con ello hemos tratado de ver cual es la reserva y la respuesta de las gonadotropinas al LH-RH, y de la prolactina ante los 300 mcg. de TRh.

El estudio se realizó del siguiente modo:

La prueba se hizo siempre entre los días 8 y 12 del ciclo, con el objeto de que los resultados fueran comparables, al no estar interferidos por el momento del ciclo en que se verifican. Claro está que si se trata de mujeres amenorreicas, es imposible determinar el día del ciclo en que la mujer se halla y por tanto nos limitamos a hacer la prueba en el momento en que la enferma acude a nuestra consulta.

Reconocemos que esta es una causa de error, pues la mujer puede tener un ciclo endógeno, pero esto es imposible de solventar.

No ocurrió lo mismo en los casos de ciclos anovuladores e insuficiencia progestacional, en que se pudo delimitar muy aproximadamente el día del ciclo en que se encontraba la paciente.

La prueba se practica de la manera siguiente: estando la mujer en ayunas y en reposo previo, a las 9 de la mañana, se le hacen dos tomas de sangre basales a los

-15' y a los 0 minutos, con el fin de aliviar las fluctuaciones emocionales de la prolactina. A continuación se le administra intravenosamente 300 mcg. de TRH mas 100 mcg. de LH-RH, luego se van haciendo extracciones a los 15 minutos, 30', 45', 60', 90' y 120' (Figura 2). Al conjunto de esta prueba lo llamamos nosotros PRUEBA MULTIPLE de LH-RH mas TRH.

Se ha de señalar, aunque no sea objeto de este estudio, que de las trece últimas pruebas realizadas a las pacientes procedentes del Servicio de Esterilidad, tres quedaron embarazadas en el ciclo en que se realizó la prueba.

PRUEBA MULTIPLE DE LH-RH + TRH

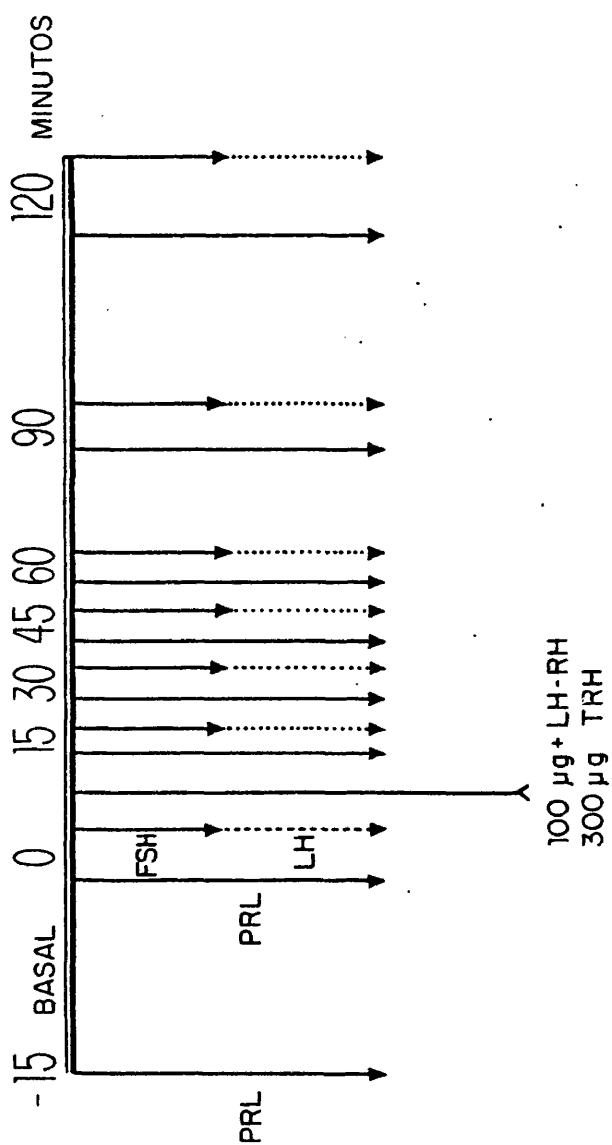


Fig. 2

2.- METODO PRACTICADO

A - DETERMINACION DE FSH Y LH

Las determinaciones se han realizado en el laboratorio de Radioisótopos del Hospital Clínico de San Carlos, que dirige el Dr. del Olmo, siendo practicados los radioinmunoanálisis por la Dra. Pablos, Dra. Borque y por el Dr. Cabranes.

Para dicha determinación se extraen 10 cc. de sangre en condiciones basales, procediendo con la técnica siguiente: Radioinmunoensayo (154, 214, 215, 228, 229, 252).

El fundamento de esta técnica consiste en: a una serie de tubos que contienen una cantidad fija de anticuerpos, se añade hormona marcada con Iodo radioactivo; a alguno de estos tubos (curva patrón) se añaden cantidades conocidas de hormonas (251, 288), y a los restantes se añaden las muestras desconocidas.

La hormona adicionada compite con la hormona radiactiva y la desplaza del anticuerpo, en cantidades tanto mayores, cuanto mayor es la cantidad de hormona no marcada que se encuentra en la curva patrón o en las muestras desconocidas.

La hormona y el anticuerpo forman un complejo soluble Ag-Ac, que es necesario hacerlo insoluble para poder separarlo del sobrante que contiene la hormona libre.

La relación hormona marcada unida al anticuerpo/hormona marcada libre (HM/HL) se puede expresar gráficamente en función de la cantidad de hormona adicionada a cada tubo. En las curvas así obtenidas, se puede determinar las cantidades presentes en los restantes tubos en función de los respectivos cocientes (HM/HL).

En síntesis, el proceso de radioinmunoensayo se basa en lo siguiente:

- Marcaje o ionización:- Consiste en la introducción de átomos de Iodo radiactivo en las moléculas de la hormona polipéptida, produciéndose una sustitución en el residuo tirosil de ésta, siendo necesario la oxidación del yoduro, transformándose en iodo libre, que es el que es capaz de reaccionar con las moléculas polipéptidas.

- Producción de anticuerpos:- Los anticuerpos anti-FSH y anti-LH se obtienen de conejos o de cobayas a los que se les inyecta la hormona correspondiente en diferentes puntos de la superficie corporal. Dos semanas después de la última inyección empieza a extraerse la sangre que contiene el anticuerpo.

- Titulación de anticuerpos:-El título de un anticuerpo es la dilución de éste requerida para conseguir una unión determinada del antígeno marcado al anticuerpo. El radioinmunoensayo de ambas gonadotropinas se realizó con "Kits" comerciales de laboratorios Diagnostics.

B - DETERMINACION DE PROLACTINA

El radioinmunoensayo para h. PRL en fluidos biológicos fue puesto a punto en 1971 por Bryant (36), Friesen en 1972 (110) y Sinha (283) en 1973.

El método seguido para la determinación de las muestras objeto de este trabajo, ha sido descrito por Gevaert y cols, en 1976 (121).

Utiliza como:

- a) Trazador: prolactina humana (Calbiochen) marcada con ¹²⁵I usando la técnica de Greenwood (120) con una actividad específica de 100-200 uci/ug.
- b) Medio de incubación: tampón fosfato 0'05 M, pH 7'5 con 0'05 por 100 de azida sódica y 0'5 por 100 de albúmina de bovino.
- c) Standard de referencia: una prolactina humana (Calbiochen) cuya correspondencia con los Standards internacionales son: 1 ng. de Standard de origen equivale a 40 UI/MRC 71/222 y 1 ng. para la hormona NIH-V-L-S n° 1.
- d) Antisuero: anti-prolactina humana obtenida en conejo y utilizado a una dilución final de 1/60.000 que se une con un 35-15 por 100 de la hormona marcada.
- e) Como procedimiento de preparación se utilizó un segundo anticuerpo (anti-gamma-globulina de conejo) fijado a una celulosa activada según el método de Wide (319).

C - CONJUNTO DE PRUEBAS DINAMICAS HIPOFISARIAS

Como resumiremos a continuación, existen numerosas pruebas dinámicas que permiten diagnosticar la reserva prolactínica de la hipófisis, tratando de liberar la PRL almacenada.

Es evidente, que también se pueden hacer pruebas dinámicas mediante frenación de prolactina. Así Faglia y cols. (85) estudian la reserva prolactínica proponiendo dos clases de pruebas. Pruebas de estimulación que pueden realizarse con TRH, con sulpiride o con clorpromacina, y pruebas de frenación que pueden realizarse con bromocriptina o con L-Dopa.

Sin embargo, en estos últimos años han adquirido mucho auge las pruebas de estimulación combinada del lóbulo anterior de la hipófisis, tratando al sujeto problema con TRH para liberar la prolactina, con LH-RH para liberar las gonadotropinas, y hasta algunos simultaneando este estímulo con el de insulina para estudiar la respuesta de la hormona del crecimiento.

Zárate y cols. (331), idearon una prueba de reserva funcional, utilizando LH-RH, Dopa y Clorpromacina. Fueron probablemente los pioneros en este tipo de pruebas dinámicas.

Un test combinado algo diferente, fue propuesto también en el mismo año de 1973, por Harsoulis y cols. (126) en Inglaterra. Jacobs y Daughady también en 1973, lanzaron por primera vez el método combinado de estimulación TRH, LH-RH (141). Al parecer ambos principios liberadores no se interfieren entre sí, y pueden ser empleados simultáneamente midiéndose por separado y por radioinmunoensayo las dos gonadotropinas y la prolactina, sin que el que la prueba se haga toda a la vez, altere para nada sus resultados. Parecidas conclusiones obtuvieron Rakoff y Yen (247), al año siguiente, empleando TRH, LH-RH e insulina, en este caso para medir también la reserva de hormona del crecimiento.

Según Cammani y cols. (39) la insulina sería innecesaria porque la TRH no solamente eleva la prolactina y la tireotropina, sino que tiene también efectos sobre la hormona del crecimiento, claro que estos efectos no son tan activos ni directos como los de la insulina. Esta prueba TRH, LH-RH, ha sido practicada a lo largo del ciclo normal de la mujer por Boyd y Sánchez-Franco en 1977 (33). La mayor respuesta de la prolactina se obtiene entre los días 20 y 25 del ciclo, mientras que la mayor respuesta de las gonadotropinas se obtienen desde los días 12 al 18 del ciclo. Es decir, que la reserva de prolactina parece ser un poco más tardía que la reserva de gonadotropinas. Lachelin

y Yen (167), estimulan con 10 microgramos de LH-RH y 200 microgramos de TRH simultáneos. Nosotros ya hemos explicado anteriormente con detenimiento como la realizamos, y semejante a la nuestra en dosificación y en forma de realizarla ha sido hecha recientemente por Maltz y cols. (198) y Suter y cols. (290). El empleo de estas pruebas funcionales en condiciones patológicas, resulta sumamente interesante. Así Di Zerega, Kletzky y Mishel (76) emplean este test combinado para el diagnóstico del síndrome de Sheehan. En cambio Mac Gregor y cols. (193), lo emplean en el diagnóstico de la amenorrea-galactorrea. En este mismo síndrome, Kletzky y cols. (160), emplean también el test de la insulina, observando que la hormona del crecimiento tiene también una respuesta aumentada. En tumores pituitarios, el test revela también una gran reserva de prolactina como han demostrado Lamberts y cols. (170). También en amenorreas no galactorreicas Kletzky y cols. (160), han visto reserva aumentada de prolactina.

La prueba puede verse modificada por el nivel estrogénico anterior a la misma. Así lo han demostrado Bruner y cols. (35), experimentalmente en ratas. Decimos esto ya que es muy importante que cuando vayamos a hacer una prueba funcional combinada TRH-LH-RH, la mujer no haya recibido por lo menos durante quince días antes, una administración de estrógenos.

54

III - R E S U L T A D O S

=====

Nuestro material se compone de 85 casos, y lo hemos clasificado en 6 grupos con respecto a la clínica que presentaban, según veremos a continuación:

GRUPO I..... GRUPO CONTROL

GRUPO II..... AMENORREAS	A) AMENORREA 2 ^a SIN GALACTORREA
SECUNDARIAS	B) AMENORREA 2 ^a CON GALACTORREA
	C) AMENORREA 2 ^a CON GRAN
	HIPERPROLACTINEMIA

GRUPO III.... AMENORREA 2^a POST-PILDORA

GRUPO IV..... OVARIO POLIQUISTICO	A) SIN HIRSUTISMO
	B) CON HIRSUTISMO

GRUPO V CICLO ANOVULADOR	A) LH ELEVADA
	B) LH NORMAL

GRUPO VI..... INSUFICIENCIA OVARICA	A) LH ELEVADA
	B) LH NORMAL

1.- GRUPO CONTROL

Es el grupo de casos normales o grupos control y se compone de siete muchachas voluntarias entre los 18 y los 25 años, todas menstruando regularmente. Fueron controladas mediante un periodo previo para discernir si tenían ciclos anovulatorios.

Como ya hemos dicho, se empleó el estudio de la temperatura basal y de la citología vaginal. Tratándose de vírgenes, en ningún caso se empleó la biopsia de endometrio.

Estas muchachas, fueron objeto de la prueba combinada TRH y LH-RH, en las condiciones que ya hemos explicado y los resultados obtenidos para la prolactina y las gonadotropinas, se pueden ver en las tablas I y II. La prolactina basal, era el promedio de 174 mU/ml. A pesar de ser un grupo bastante homogéneo, la desviación standard era bastante grande, de tal manera, que el error típico de la media se elevaba a 43'5 sobre 174. La administración de TRH elevó la prolactina a un máximo de 638'5 mU/ml. al cabo de 30 minutos, con un descenso a partir de los 90 minutos y un mínimo al cabo de los 120 minutos. En cuanto a las gonadotropinas, los valores eran mucho más homogéneos, partiendo de una basal de FSH de 3'89 mU/ml. que tenían solo un 0'69 de error típico de la media. Esta curva de FSH se elevaba

muy tardiamente, arrojando una elevación muy poco significativa. En cambio, la LH partía de una basal de 18'21 mU/ml, con una desviación estándar y un error típico de la media muy bajo (3'62 y 1'37), experimentando una elevación muy expresiva ya a los 15 minutos, que duraba hasta pasados los 120 minutos, según se demuestra en los patrones clásicos. Podemos decir, que estos resultados coinciden con otros controles hechos por nosotros anteriormente y no llaman en absoluto la atención. Se trata pues, de la respuesta fisiológica de las gonadotropinas ante el estímulo de 100 microgramos de LH-RH convencional, coincidente con la presentada por la mayoría de los autores.

T A B L A - I

PATRON DE RESPUESTA DE LA PROLACTINA FRENTE AL ESTIMULO CON 300 mcg.DE
TRH EN EL GRUPO CONTROL (mU/ml)

CASOS	-15'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
1	53	50	615	750	505	320	105	70
2	200	190	722	605	525	250	96	50
3	195	201	800	790	600	525	300	110
4	350	325	530	545	355	280	200	75
5	280	250	475	480	423	352	212	45
6	65	70	550	530	370	223	182	97
7	75	60	755	770	655	600	237	180
\bar{X}	174	163'7	635'2	638'5	490'4	364'2	190'2	89'5
S_X	115'2	106'4	124'8	128'7	113'9	143'5	71'9	46'1
$S_{\bar{X}}$	43'5	40'2	47'1	48'6	43'0	54'2	27'1	17'4

\bar{X} = Media aritmética

S_X = Desviación típica ó desviación standart.

$S_{\bar{X}}$ = Error típico de la media o error standart.

T A B L A - II

PATRON DE RESPUESTA DE LAS GONADOTROPINAS FRENTE AL ESTIMULO CON 100 mcg. DE LH-RH EN EL GRUPO CONTROL (mU/ml)

CASOS	FSH							LH						
	Prueba basal 0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	Prueba basal	15'	30'	45'	60'	90'	120'
1	1'50	1'50	1'50	1'50	1'50	1'50	1'50	14'50	24'00	31'00	43'00	29'00	25'00	27'50
2	3'50	3'70	7'40	7'90	6'80	11'50	10'50	23'00	50'00	50'00	50'00	50'00	50'00	50'00
3	4'00	8'50	6'50	7'50	6'50	9'50	7'00	15'00	50'00	50'00	45'00	47'00	40'00	32'00
4	3'50	4'50	6'70	6'80	6'00	4'00	6'50	16'00	33'00	34'00	32'00	27'00	22'00	24'00
5	2'20	7'00	6'10	3'40	6'20	7'50	5'20	22'00	47'50	50'00	45'00	47'50	47'50	40'00
6	6'00	7'00	8'00	8'50	7'00	7'50	9'40	21'00	48'00	50'00	47'00	45'00	43'00	45'00
7	6'50	10'50	9'50	9'40	9'00	9'50	7'50	16'00	50'00	50'00	47'00	47'00	44'00	44'00
\bar{X}	3'89	6'10	6'53	6'43	6'14	7'21	6'80	18'21	43'21	45'00	44'14	41'78	39'64	37'50
S_x	1'83	3'06	2'49	2'88	2'27	3'36	2'94	3'62	10'43	8'58	5'78	9'54	9'56	9'77
$S_{\bar{X}}$	0'69	1'16	0'94	1'09	0'86	1'27	1'11	1'37	3'94	3'24	2'18	3'60	3'61	3'69

\bar{X} = Media aritmética

S_x = Desviación típica ó desviación standart.

$S_{\bar{X}}$ = Error típico de la media ó error standart

2.- GRUPO DE AMENORREAS SECUNDARIAS

Está constituido por 32 casos de amenorreas secundarias, que han sido clasificadas a su vez en: A) Amenorrea secundaria sin galactorrea; B) Amenorrea secundaria con galactorrea; C) Amenorrea secundaria con hiperprolactinemia exagerada sin galactorrea.

A - AMENORREAS SECUNDARIAS SIN GALACTORREA

Hemos estudiado 23 casos. Según los niveles de PRL, los hemos separado en dos grupos, unos con niveles de respuesta prolactínica dentro de lo normal y otros con niveles de prolactina elevados. Once casos, tenían niveles de prolactina normales y doce la tenían elevada. La proporción aproximada de hiperprolactinemia en amenorrea secundaria, es así en nuestro material, de algo más del 50%. Ya hemos visto que corrientemente se dan cifras más bajas, de 20 a 33 %.

Los resultados en el grupo de amenorrea sin hiperprolactinemia, se ven en la Tabla III y en la Figura 3. Por ellas vemos, que la curva de hiperprolactinemia provocada (reserva prolactínica) es sin embargo, más elevada que en las mujeres del grupo control, con una significación estadística pequeña en la elevación ($p < 0.025$). Sin compa-

ramos la Tabla III y la V en la misma figura, la curva de prolactinemia provocada de los casos de amenorrea hiperprolactinémica, vemos que la elevación es notable, sobre todo a los 15 minutos de la inyección de TRH, momento en que se alcanzan niveles de PRL plasmática del orden de las 2600 mU/ml. Esta curva tiene una desviación estadísticamente significativa, con una muy alta significación ($p < 0.001$) según puede verse en la figura 3.

En la Tabla IV y en la figura 4, podemos ver lo que ocurre con la FSH en estos mismos casos. La reserva de FSH se mantiene dentro de los límites de la normalidad, no habiendo variaciones estadísticamente significativas en las curvas de la Figura 4. Aquí, el comportamiento es igual en los dos grupos, tanto en los hiperprolactinémicos como en los normoprolactinémicos.

En cambio, en la misma tabla y figura siguiente pueden verse los resultados que se obtienen respecto de la otra gonadotropina, la LH. Esta, presenta un comportamiento muy interesante, como puede verse en las Tablas IV y VI y en la Figura 5. Si comparamos el perfil de la curva de LH provocada por la inyección de 100 mcg. de LH-RH, vemos inmediatamente que en los casos de amenorrea, tanto aquellos que se comportan con hiperprolactinemia, como en las

amenorreas no hiperprolactinémicas, la curva o "reserva" de LH está ostensiblemente disminuida. Esta disminución tiene una significación estadística de $p < 0.001$, es decir, muy elevada. Podemos afirmar así, que un porcentaje de más del 50 por ciento de las amenorreas secundarias comunes, tienen una reserva proláctínica elevada y al mismo tiempo, con una reserva de FSH normal, una reserva de LH proporcionalmente disminuida.

T A B L A - III

AMENORREA SECUNDARIA SIN GALACTORREA. RESERVA PROLACTINICA NORMAL

CASOS	EDAD	PROLACTINA MILIUNIDADES POR MILILITRO DE PLASMA						
		-15'	0'	15'	30'	60'	90'	
M.G.S	15	500	400	1.300	1.300	--	--	
C.U.M.	27	275	256	996	820	462	292	
E.P.B.	32	100	98	620	740	360	152	
D.D.R.	24	502	569	427	--	--	--	
G.M.F.	35	196	224	1.590	1.060	427	347	
S.B.V.	19	117	103	688	957	315	20	
I.V.	19	116	183	1.034	1.348	1.052	523	
U.R.C.	37	351	356	763	571	1.215	794	
M.F.G.	35	86	96	742	1.008	908	482	
M.M.S.	17	321	223	1.500	1.053	759	464	
A.T.C.	27	606	509	1.562	1.178	776	607	
\bar{X}		288	274	1.020	1.003	697	409	
S_x		184	164	411	243'8	323'3	235'5	
$S_{\bar{X}}$		55	49	124	77	107	78	
P (t)	(.)	Base	NS	< 0'001	< 0'001	0'006	0'025	
P' (t')	(...)	NS	NS	0'025	0'001	0'025	0'025	

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}

(..) Significación estadística de la variación frente al control.

T A B L A - IV

AMENORREA SECUNDARIA SIN GALACTORREA, RESERVA PROLACTINICA NORMAL. GONADOTROPINAS

CASO	EDAD	FSH mU/ml.								LH mU/ml							
		0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'		0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	
M.G.S.	15	0'4	1'8	2'9	3'0	3'1	2'8	2'7		1'2	2'3	2'6	3'1	2'2	2'1	2'1	
C.V.M.	27	1'5	1'8	2'0	2'1	2'0	2'1	1'5		2'7	7'6	9'4	9'0	8'2	6'8	2'8	
E.P.B.	32	10'3	10'9	11'8	12'9	11'7	10'6	11'2		12'3	23'2	29'4	29'5	24'2	11'2	19'2	
D.D.R.	24	3'2	3'3	3'5	3'6	3'5	3'4	3'4		3'2	6'6	6'8	6'6	6'9	5'8	5'2	
G.M.F.	35	1'5	1'9	2'0	2'1	1'9	1'8	1'7		2'9	12'0	15'0	4'3	10'3	7'9	7'7	
S.B.V.	19	4'7	6'3	6'5	8'2	6'5	6	6		1'4	5'4	7'2	--	4'5	4'7	33	
I.V.	19	0'3	0'7	1'3	1'4	1'0	1'2	1'2		0'6	3'6	4'8	3'1	2'2	2'1	1'4	
V.R.C.	37	2'5	2'2	3'0	3'3	3'7	3'7	3'4		3'3	4'0	4'5	4'6	5'8	5'4	4'3	
M.F.G.	35	2'0	2'1	3'1	4'1	4'6	4'3	3'5		2'5	7'0	23'8	26'4	24'7	19'1	12'4	
M.M.S.	17	1'4	2'4	2'4	2'7	2'2	2'1	1'7		7'8	56	52	43	42	38	38	
A.T.C.	27	2'4	3'4	3'7	3'8	4'1	4'1	4'0		8'3	31'1	38'1	35'4	31'9	30'6	30'6	
\bar{X}		2'7	3'3	3'8	4'2	4'0	3'8	3'6		4'2	14'4	17'6	16'5	14'8	12'0	14'2	
S_x		2'8	2'8	2'9	3'3	2'9	2'6	2'8		3'6	16'4	16'2	15'3	13'6	12'8	13'7	
$S_{\bar{X}}$		0'8	0'8	0'8	1'0	0'8	0'7	0'8		1'1	4'9	4'9	4'8	4'1	3'6	4'1	
P (t)	(.)	Base	0'006	<0'001	<0'001	<0'001	<0'001	<0'001		Base	0'025	0'006	0'015	0'015	0'025	0'025	
P'(t')	(..)	NS	0'055	0'055	NS	NS	0'025	0'025		0'001	0'001	0'001	0'001	0'001	0'001	0'001	

(.) Significado estadístico del incremento de \bar{X}

(..) Significado estadístico de la variación frente al control.

T A B L A - V

AMENORREA SECUNDARIA SIN GALACTORREA, RESERVA PROLACTINICA AUMENTADA

CASOS	EDAD	PROLACTINA MILIUNIDADES POR MILILITRO DE PLASMA						
		-15'	0'	15'	30'	60'	90'	
C.A.G.	34	323	242	2.073	1.093	815	514	
C.V.L.	26	773	973	2.684	2.344	1.770	1.654	
R.M.D.	36	280	320	2.600	1.840	960	440	
A.G.P.	21	350	390	2.100	1.180	760	--	
P.H.L.	27	245	219	3.200	2.667	2.245	1.699	
R.H.G.	18	569	420	2.282	2.662	1.882	1.105	
C.M.O.	38	276	315	3.362	3.220	2.020	1.099	
A.S.C.	28	111	205	2.243	1.917	1.918	635	
F.A.D.	19	364	448	1.772	2.006	903	773	
J.S.F.	15	487	326	3.049	1.467	885	548	
V.Y.G.	23	1.574	1.331	1.905	2.000	1.637	--	
P.G.H.	29	1.025	1.331	4.425	3.634	2.803	2.096	
\bar{X}		531	543	2.641	2.169	1.549	903	
S_x		413	419	761	776	670	594	
$S_{\bar{x}}$		119	121	219	224	193	188	
P (t)	(.)	Base	NS	< 0'001	< 0'001	< 0'001	< 0'006	
P'(t')	(...)	0'025	0'025	0'001	0'001	0'001	0'001	

(.) Significado estadístico del incremento de \bar{X}

(...) Significado estadístico de la variación frente al control.

AMENORREA SECUNDARIA SIN GALACTORREA, RESERVA PROLACTINICA AUMENTADA. GONADOTROPINAS

CASO	EDAD	FSH mU/ml.						LH mU/ml							
		0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
C.A.G.	34	1'3	2'2	2'8	2'7	3'3	2'5	2'3	3'1	12'4	16'8	12'3	12'9	9'6	7'4
C.V.L.	26	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	3'0	3'8	3'7	3'8	2'9	2'7	2'3
R.M.D.	36	11'8	15'6	16'4	17'9	18'0	17'5	16'8	7'8	15'6	16'2	16'8	14'7	12'6	11'2
A.G.P.	21	0'8	0'9	1'0	1'1	1'1	0'9	0'9	1'0	8'2	4'6	8'8	7'6	2'1	2'1
P.H.L.	27	19'3	19'8	22'1	24'2	20'4	20'4	20'4	9'1	17'9	20'3	22'9	24'2	20'3	20'0
R.H.G.	18	4'5	6'8	7'5	7'3	8'4	7'3	7'5	7'4	22'3	39'6	30'2	28'6	19'8	16'6
C.M.O.	33	3'1	6'3	5'4	4'9	4'9	4'4	3'4	5'0	6'2	7'4	8'3	7'5	3'5	6'8
A.S.C.	23	2'8	3'2	2'8	3'1	3'3	3'3	2'8	4'8	8'5	9'1	9'0	8'2	7'4	6'4
F.A.D.	19	0'6	0'8	1'9	1'5	1'5	1'5	1'4	0'8	1'7	1'7	2'0	2'1	1'6	--
J.S.F.	15	0'7	10'8	13'2	10'3	8'2	6'8	--	0'8	1'7	1'7	2'0	2'1	1'6	--
V.Y.G	23	0'8	1'0	1'2	1'5	2'1	1'5	1'2	1'4	11'9	16'4	16'00	12'5	9'8	9'0
P.G.H.	29	0'6	0'9	1'6	1'6	0'9	0'8	0'7	2'3	6'4	14'7	14'1	12'7	11'3	0'6
\bar{X}		3'9	5'7	6'4	6'4	6'2	5'6	5'2	3'8	9'8	12'6	12'9	11'3	8'5	8'2
S_x		5'7	6'4	7'0	7'5	7'0	6'6	6'9	2'9	6'6	10'7	10'4	8'3	6'6	6'2
$S_{\bar{X}}$		1'6	1'9	2'1	2'1	2'0	1'9	2'0	0'8	1'9	3'0	3'0	2'4	1'9	2'0
P (t)	(.)	Base	0'025	0'025	0'015	0'006	0'015	0'025	Base	0'006	0'006	0'006	0'006	0'006	0'025
P'(t')	(...)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0'001	0'001	0'001	0'001	0'001	0'001	0'001

(.) Significado estadístico del incremento de \bar{X}

(..) Significado estadístico de la variación frente al control

Figura 3. - Efecto de la sobrecarga de 100 microgramos de LH-RH y de 300 microgramos de TRH sobre la prolactinemia de un grupo de siete mujeres normales, de otro grupo de 11 mujeres con amenorrea sin hiperprolactinemia, y en un tercer grupo de 12 mujeres con amenorrea hiperprolactinémica. Obsérvese la elevación de la reserva de prolactina aun en aquellos casos en que no había hiperprolactinemia.

(N) = Normal. AMH = Amenorrea hiperprolactinémica.

AMN = Amenorrea no hiperprolactinémica.

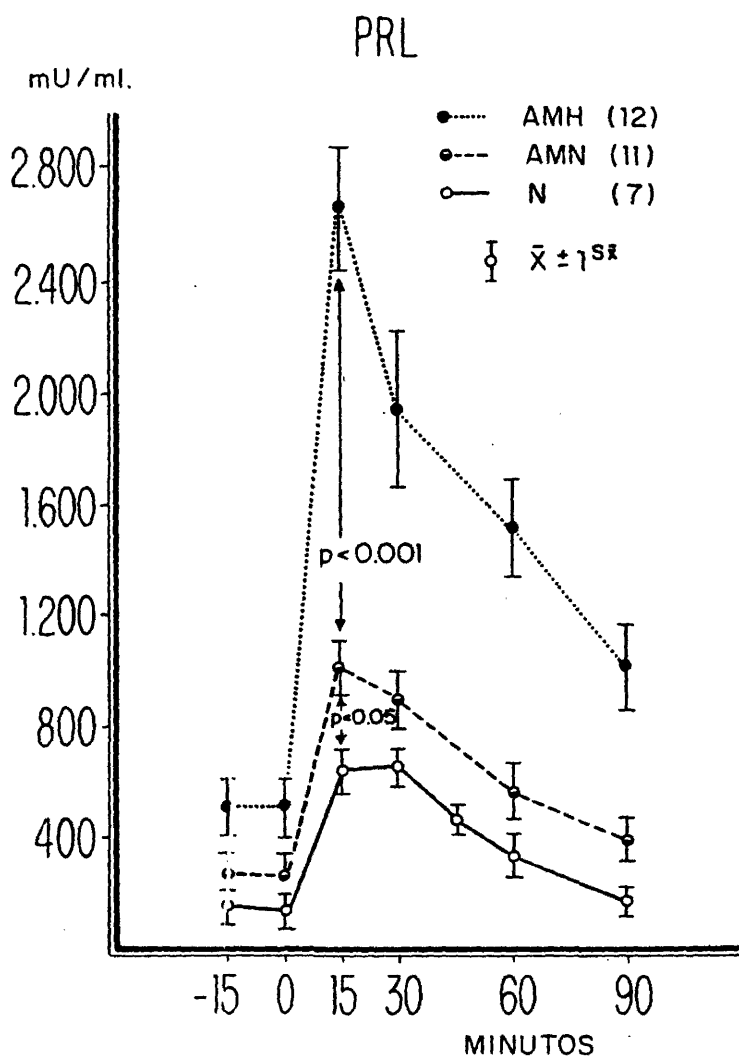


Fig. 3

Figura 4.- El mismo experimento que el de la Figura 3, referido a los valores de FSH, los cuales no experimentan variaciones estadísticamente significativas.

(N) = Normal. (AMH) = Amenorrea hiperprolactinémica.

(AMN) = Amenorrea no hiperprolactinémica.

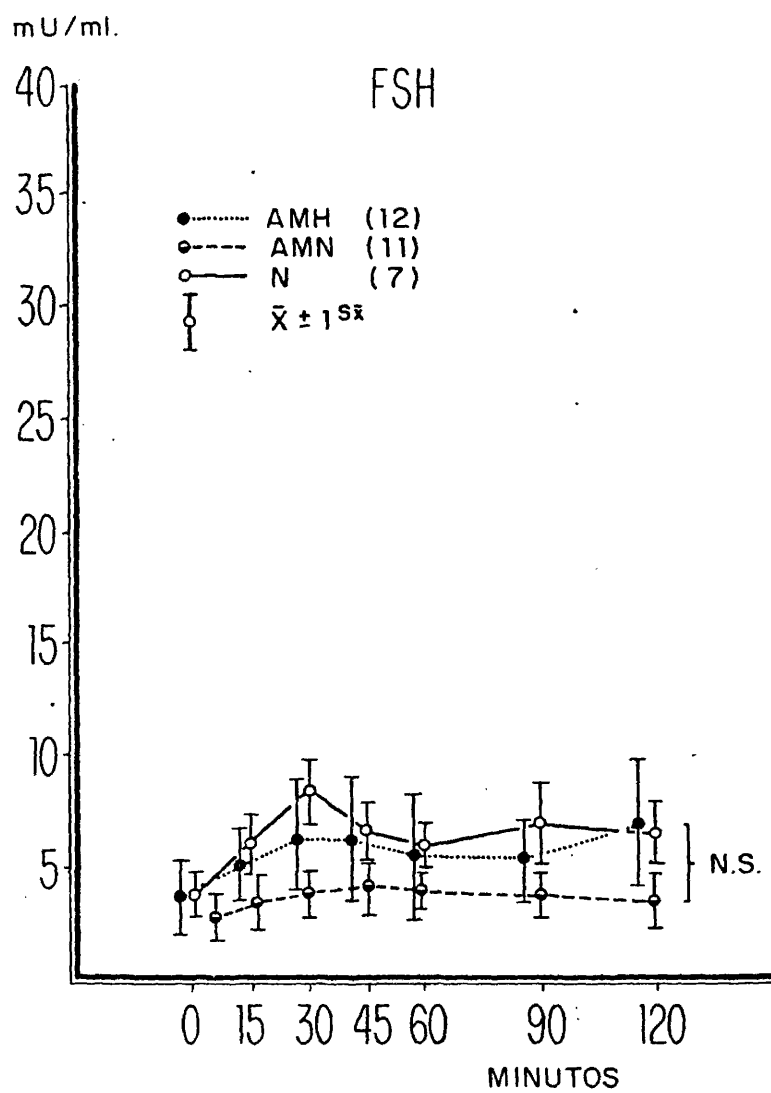


Fig. 4

Figura 5.- El mismo experimento clínico que las Figs. 3 y 4, pero aquí relativo a la LH en la que se marca un descenso de la reserva de LH en los dos grupos. El descenso de LH es mayor en el grupo hiperprolactínico.

(N) = Normal. (AMH) = Amenorrea hiperprolactinémica.
(AMN) = Amenorrea no hiperprolactinémica.

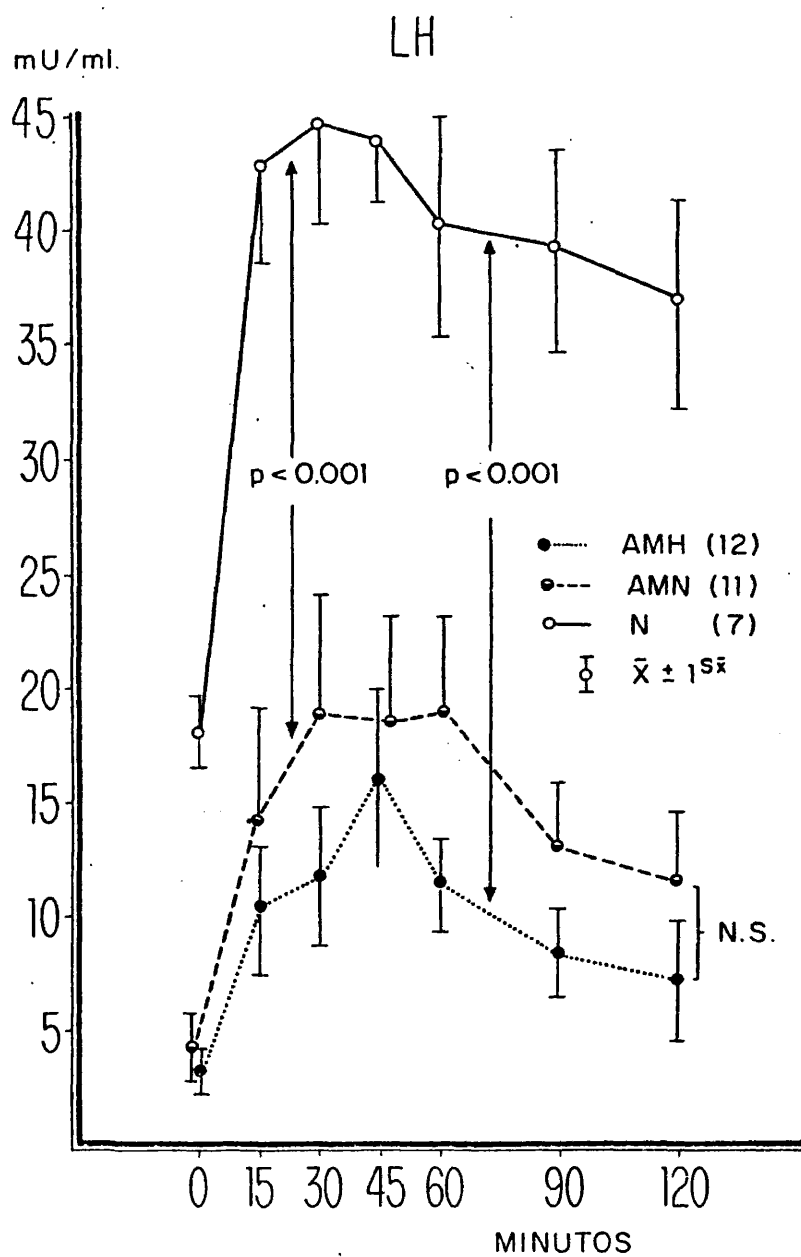


Fig. 5

B - AMENORREA SECUNDARIA CON GALACTORREA

Hemos estudiado seis casos de amenorrea con galactorrea. Los resultados pueden verse en la Tabla VII y en la Figura 6. La curva de prolactinemia provocada (reserva prolactínica) está elevada en cuatro de los seis casos y en alguno de ellos muy elevada. Sin embargo, las cifras son tan variables entre sí y la población de casos es tan pequeña, que la evaluación estadística señala una escasa variación. No obstante, debemos retener el hecho de que hay también una elevación de la prolactica. Pero más interesante es el fenómeno del comportamiento de las gonadotropinas. Lo mismo que en el grupo anterior, la FSH está invariable pero como puede verse en la Figura 7, la LH vuelve a la baja, con un descenso muy marcado que tiene una significación de $p < 0.001$. Los datos numéricos de estas gonadotropinas se ven en la Tabla VIII. Por lo tanto, aquí se cumple también el principio enunciado en el párrafo anterior y es que, cuando la reserva de PRL está elevada, la de LH desciende paralelamente.

T A B L A - VII

RESERVA PROLACTINICA EN 6 CASOS DE AMENORREA-GALACTORREA

CASOS	EDAD	PROLACTICA mU/ml									
		-15'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'		
M.S.C	26	1.000	1.100	5.245	4.000	3.000	2.000	1.600	1.400		
A.M.T.	20	260	250	1.444	1.640	1.380	810	500	410		
J.G.S.	25	190	132	484	494	356	360	260	124		
P.F.R.	34	462	450	1.296	2.371	--	800	629	--		
E.S.B.	29	4.486	3.199	5.908	4.769	--	4.484	3.715	--		
E.B.P.	31	236	294	865	718	--	555	349	--		
\bar{X}		1.105	904	2.539	2.332	1.578	1.509	1.175	644		
S_x		1.682	1.175	2.385	1.742	1.333	1.564	1.334	669		
$S_{\bar{X}}$		687	479	973	711	769	638	544	386		
P (t)	(.)	Base	NS	0'055	0'025	NS	0'025	NS	NS		
P'(t')	(..)	NS	NS	0'055	0'025	0'025	0'055	0'025	0'055		

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}

(..) Significación estadística de la variación frente al control.

T A B L A - VIII
RESERVA GONADOTROPA EN 6 CASOS DE AMENORRENA-GALACTORREA

CASOS	EDAD	FSH				mU/ml				LH				mu/ml			
		0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'		
M.S.C.	26	4'0	5'0	4'8	4'8	4'8	4'0	4'0	4'3	18'0	16'0	14'0	10'0	10'0	11'0		
A.M.T.	20	2'7	2'3	3'0	3'6	3'7	3'6	3'4	2'3	2'0	4'0	5'0	5'0	4'6	3'5		
J.G.S.	25	1'7	1'9	2'0	1'9	1'8	1'7	1'7	1'8	2'4	2'2	2'0	1'6	1'4	1'2		
P.F.R.	34	1'3	2'0	2'5	2'4	2'5	2'4	--	1'8	5'4	7'0	7'2	6'6	6'0	--		
E.S.B.	29	1'4	7'6	10'6	11'4	15'1	10'1	7'7	0'5	17'9	17'6	18'4	15'2	12'0	10'2		
E.B.P.	31	3'3	3'6	4'6	5'1	5'0	4'1	4'5	3'9	13'8	20'4	16'2	10'5	10'5	9'6		
\bar{X}		2'40	3'73	4'58	4'87	5'48	4'32	4'26	2'43	9'92	11'20	10'47	8'15	7'42	7'10		
S X		1'11	2'24	3'15	3'44	4'88	2'90	2'19	1'43	7'53	7'73	6'64	4'72	4'08	4'39		
S \bar{X}		0'45	0'91	1'29	1'41	1'99	1'22	0'98	0'58	3'08	3'16	2'71	1'95	1'67	1'96		
P (t)	(.)	Base	NS	NS	NS	NS	NS	NS	Base	0'055	0'025	0'025	0'025	0'025	0'055		
P'(t')	(..)	NS	NS	NS	NS	N			0'001	<0'001	<0'001	<0'001	<0'001	<0'001	<0'001		

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}

(..) Significación estadística de la variación frente al control

21

Figura 6.- Reserva prolactínica en seis casos de amenorrea - galactorrea.

(NOM) = Normal. (AM.GALAC.) = Amenorrea galactorrea.

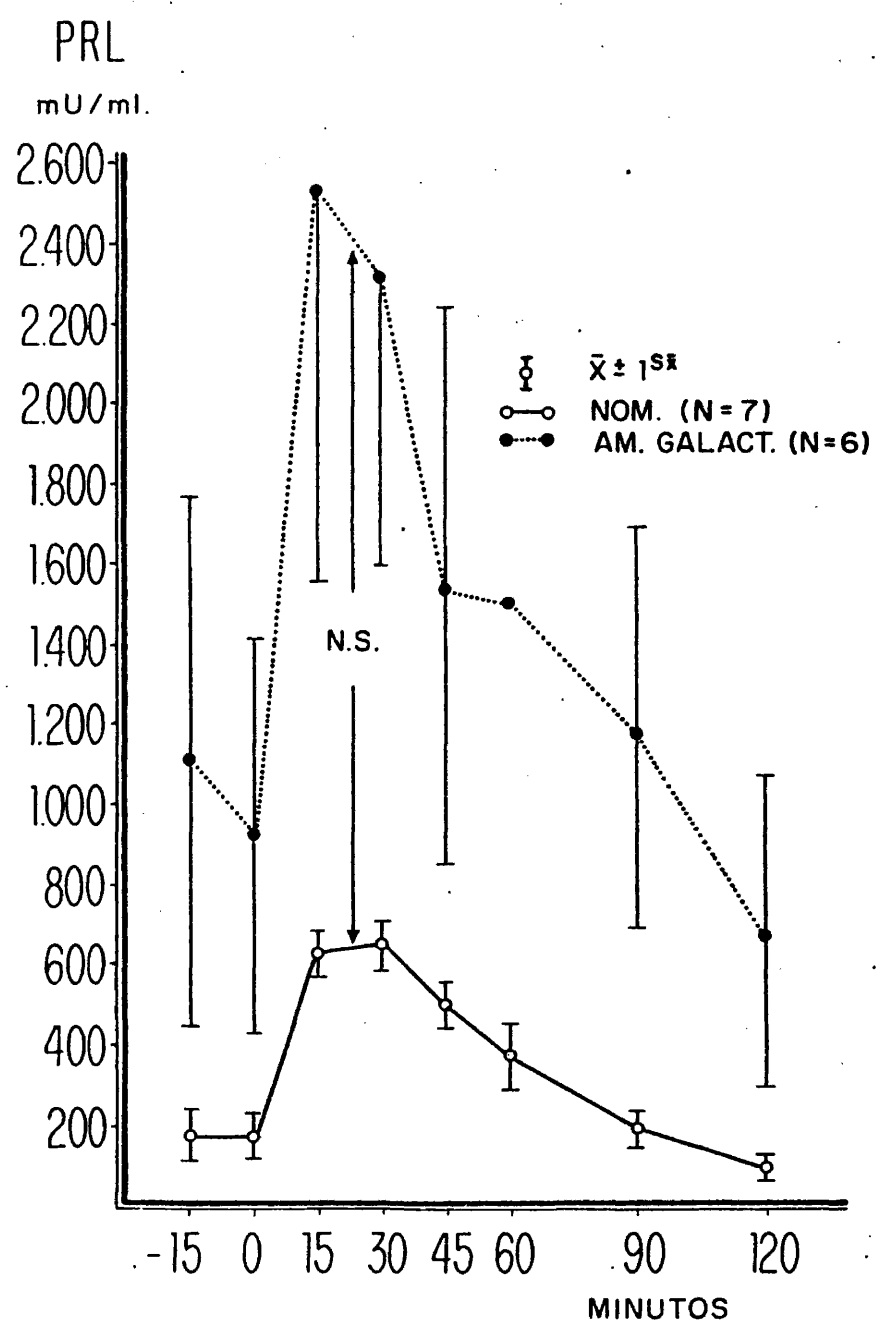


Fig. 6

23

Figura 7. - Reserva de gonadotropinas en los seis casos de amenorrea-galactorrea; observese que la FSH está normal, pero que la LH está disminuida.

(NOM) = Normal. (AM.GALAC.) = Amenorrea galactorrea.

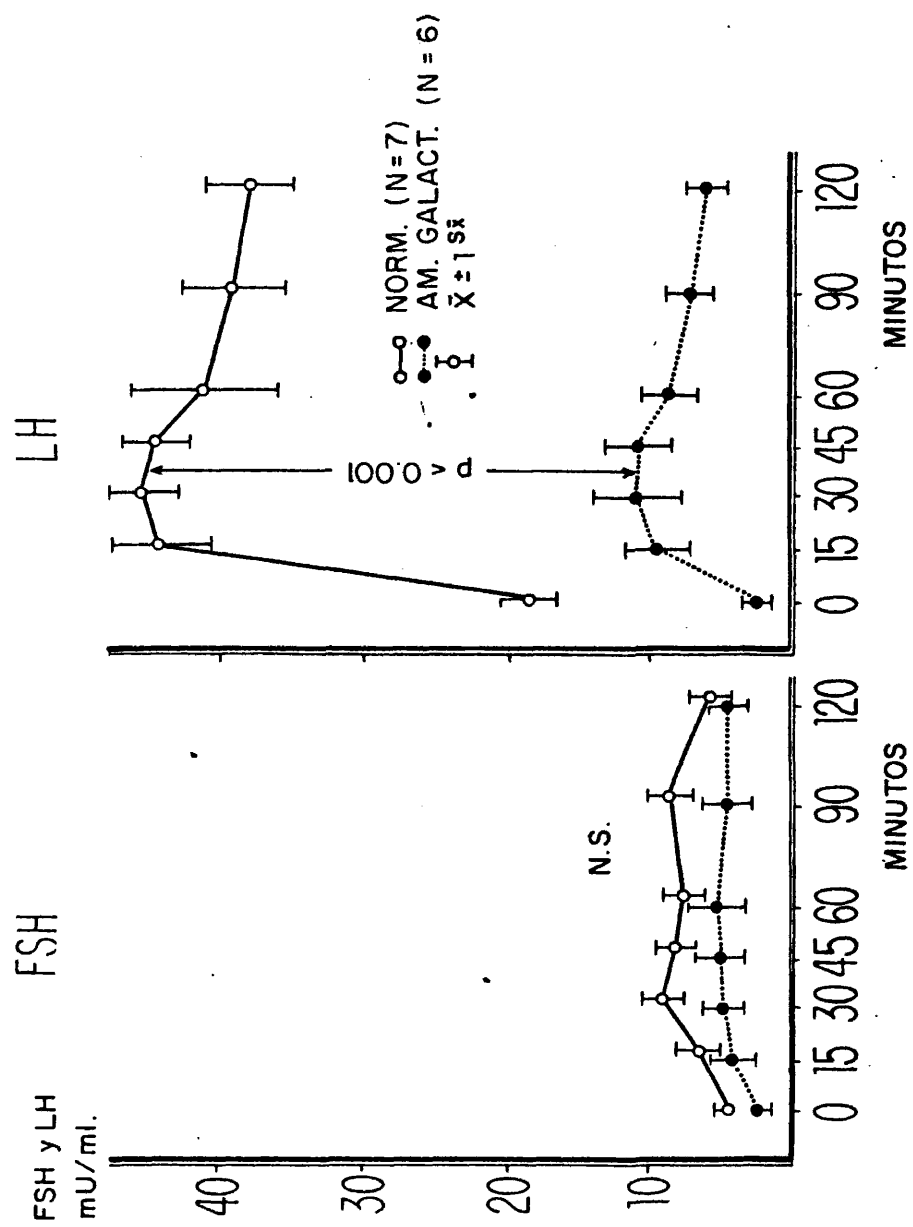


Fig. 7

C- AMENORREA SECUNDARIA CON GRAN HIPERPROLACTINEMIA Y SIN GALACTORREA

Un caso con gran hiperprolactinemia y galactorrea, fue incluido ya en la Tabla VII (es la enferma E.S.B., que tenía una prolactina basal de 4.486 mU/ml.). Aquí sólo hemos incluido a tres mujeres, que tenían respectivamente 4.920, 3.700 y 6.230 mU/ml. de prolactinemia basal, es decir, cifras muy altas. alguna de ellas, era sospechosa de microadenoma prolactínico. Como en todos estos casos, la basal era muy alta, la elevación de la curva no se deja sentir de una manera significativa, es decir, es una curva alta y plana, pero en cambio todos los puntos tienen una alta significación estadística de elevación frente a los patrones normales. Tabla IX.

Las gonadotropinas de este grupo de tres mujeres puede verse en la Tabla X. En estos casos, la reserva de FSH muestra una curva dentro de lo normal, sin variaciones significativas. En cambio la LH está muy baja en este grupo de mujeres. Llama la atención el hecho de que la curva de gonadotropinas es la más bajas de todos los patrones. Puede servir este pequeño grupo de ejemplo típico de que la prolactinemia guarda una relación inversa con la tasa de LH.

T A B L A - IX

RESERVA PROLACTINICA DE TRES CASOS DE AMENORREA HIPERPROLACTINEMICA NO GALACTORREICA

CASOS	EDAD	PROLACTICA mU/ml									
		-15'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'		
E.A.B.	30	4.920	4.680	5.000	5.060	4.500	4.900	--	4.500		
R.A.G.	30	3.700	4.100	4.000	4.700	4.600	4.300	4.300	4.150		
T.G.R.	30	6.230	5.570	6.00	6.020	--	7.800	7.330	--		
\bar{X}		4.950	4.783	5.000	5.260	4.550	5.666	5.815	4.325		
S_x		1.265	740	1.000	682	70	1.871	2.142	274		
$S_{\bar{X}}$		730	427	577	393	50	1.080	1.515	175		
P (t)	(.)	Base	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS		
P'(t')	(..)	<0'001	<0'001	<0'001	<0'001	NS	0'001	NS	NS		

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}

(..) Significación estadística de la variación frente al control

T A B L A - X

RESERVA GONADOTROPICA EN 3 CASOS DE AMENORREA HIPERPROLACTINEMICA SIN GALACTORREA

CASOS	EDAD	FSH mU/ml						LH mU/ml							
		0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
E.A.B	30	3	4'7	5'5	6'4	5'5	5'7	--	1'8	7'8	7'9	8'2	6'5	6'6	--
R.A.G.	30	3	5	5'4	--	6'4	5'4	5'8	1'8	7'8	7'8	--	8'3	6'2	6'5
T.G.R.	30	2'4	5'7	4'7	7'1	5'8	5'3	5'3	0'6	2'6	4	4'5	3'1	2'2	2
\bar{X}		2'80	5'13	5'20	6'75	5'90	5'47	5'55	1'4	6'07	6'57	6'35	5'97	5'00	4'25
S_X		0'35	0'51	0'44	0'49	0'46	0'21	0'35	0'69	3'00	2'22	2'62	2'64	2'43	3'18
$S_{\bar{X}}$		0'20	0'30	0'25	0'30	0'26	0'12	0'25	0'40	1'73	1'28	1'85	1'52	1'40	2'25
P (t)	(.)	Base	0'025	0'001	NS	0'006	0'006	0'015	Base	0'05	0'025	NS	0'05	0'05	NS
P'(t')	(..)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0'001	0'001	0'001	NS	0'001	0'001	NS

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}

(..) Significación estadística de la variación frente al control.

3.- GRUPO DE AMENORREAS SECUNDARIAS POST-PILDORA

Este grupo, está constituido por seis casos, que correspondían a mujeres que habían tomado la píldora durante un periodo de por lo menos un año, y después habían desarrollado una amenorrea secundaria al dejar de tomar la píldora. De los seis casos, tres tenían galactorrea y los otros tres no la tenían.

Este síndrome de amenorrea post-píldora, ha sido descrito por diversos autores, llegando a la conclusión de que el uso prolongado de ella, produce hiperprolactinemia (72, 159, 217, 278, 254). y que en muchas ocasiones unida a la amenorrea e hiperprolactinemia existe galactorrea (262).

Scott y cols. (274) observaron que junto a estos fenómenos la reserva de gonadotropinas estaban disminuidas.

Constituye hoy día, un hallazgo muy frecuente, dado el alto número de mujeres tomando contraceptivos orales. Queda bien claro, que no se trata de mujeres a las cuales durante la ingestión de la píldora se le practican las pruebas funcionales de prolactina y gonadotropinas, sino mujeres que habiendo desarrollado amenorrea después

de la píldora, en este período de amenorrea, se les practicaban las referidas pruebas. Como puede verse en las Tablas XI y XII y en las Figuras 8,9 y 10, estas mujeres presentaban también un comportamiento parecido al de las amenorreas secundarias de otro origen. Es decir, que tiene una prolactinemia elevada y al mismo tiempo que una FSH normal, una LH disminuida. El probable mecanismo de acción de este fenómeno, se cree hoy día, que es debido a la acción de los estrógenos que contiene el contraceptivo oral. Se trataría de mujeres muy sensibles a la acción estrogénica, que responderían de esta forma a la administración de estrógenos en la píldora combinada o en la píldora secuencial.

La acción de los estrógenos sobre la prolactina, se ha demostrado que es la de provocar una elevación de la misma (328, 1, 145, 117, 187, 326), para Maurer y cols. (207) dentro de los estrógenos es particularmente el 17-beta-estradiol, el que estimula la síntesis de PRL en el lóbulo anterior hipofisario.

Lemarchand-Beraud y cols. (178), creen que los estrógenos aumentan la sensibilidad de las células lactotropas al TRH, no afectando la sensibilidad de las células tirotropas más que en la pubertad. Brunet y cols. (35), piensan que el estradiol actúa sobre los receptores de TRH en las células prolactínicas hipofisarias, y para Jacobi y

cols. (140) los estrógenos aumentan la proliferación pero no la secreción de las células lactotropas de la adenohipófisis.

De todas formas, no faltan quienes suponen que la acción no es directamente una acción de los estrógenos, sino un efecto inhibitorio de los esteroides a nivel del hipotálamo, produciendo una inhibición de la dopamina. En efecto, una inhibición de la dopamina ha sido recientemente demostrada bajo la administración de los esteroides. (Robyn, Delvoye y cols. (257), Jimenez y cols. (146)).

T A B L A - X I

AMENORREA POSTPILDORA, PROLACTINA EN MU/ml

CASOS	EDAD	PRODUCTO	MESES	PROLACTICA, MILIUNIDADES POR MILIMETRO DE PLASMA						
				-15'	0'	15'	30'	60'	90'	
B.A.B.	31	MICROGYNON	12	600	585	2.720	3.150	3.050	1.030	GALACTORREA
M.A.F.	35	MICROGYNON	23	720	750	3.800	4.200	3.000	1.520	GALACTORREA
B.I.P.	27	NEOGYNONA	14	580	575	2.400	1.850	1.620	1.350	GALACTORREA
A.F.C.	38	NEO LINDYOL	35	480	495	3.900	3.850	2.520	2.150	SIN GALACTORREA
P.M.F.	29	MICROGYNON	29	815	920	1.510	1.020	890	800	SIN GALACTORREA
M.C.A.	37	MICROGYNON	12	420	450	4.150	4.600	3.800	3.050	SIN GALACTORREA
		\bar{X}		602	629	3.080	3.111	2.480	2.650	
		S_x		146	175	1.038	1.408	1.058	827	
		$S_{\bar{X}}$		59	71	423	574	432	337	
P (t)	(.)			Base	NS	0'006	0'006	0'015	0'025	
P'(t')	(..)			0'001	0'001	0'001	0'001	0'001	0'001	

(.) Sinificación estadística del incremento de \bar{X}

(..) Significación estadística de la variación frente al control.

T A B L A - XII

AMENORREA POSTPILDORA, GONADOTROPINAS EN mU/ml

CASOS	FSH mU/ml							LH mU/ml						
	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
B.R.A.	2'9	5'5	6'4	6'0	5'2	5'4	5'5	4'3	4'8	5'9	6'1	7'2	6'4	5'2
M.A.F.	1'2	5'6	6'0	6'4	6'6	6'7	7'2	3'8	4'7	6'3	6'0	5'4	3'2	3'2
B.I.P.	4'6	4'2	6'7	6'3	6'0	6'9	7'1	2'0	2'8	10'5	10'8	11'2	6'4	5'3
A.F.C.	4'5	4'3	7'2	7'4	7'8	7'9	8'0	3'7	10'8	14'5	19'2	16'2	6'4	3'2
P.M.F.	4'3	4'5	8'9	7'5	7'4	7'4	7'3	8'1	11'2	13'6	12'1	10'8	9'7	9'7
M.C.A.	4'0	3'9	3'9	8'8	3'9	3'8	3'9	3'8	17'2	19'3	18'0	14'0	11'7	9'5
\bar{X}	3'58	4'67	6'52	7'07	6'15	6'37	6'48	4'28	8'58	11'68	12'03	10'80	7'30	6'02
S_x	1'32	0'71	1'63	1'01	1'45	1'47	1'55	2'03	5'46	5'16	5'66	4'04	2'98	2'92
$S_{\bar{X}}$	0'54	0'29	0'67	0'42	0'59	0'60	0'62	0'83	2'23	2'11	2'31	1'65	1'22	1'19
$P(t)$ (.)	Base	NS	0'015	0'006	0'015	0'015	0'015	Base	0'055	0'015	0'025	0'015	0'055	NS
$P'(t')$ (..)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0'001	0'001	0'001	0'001	0'001	0'001	0'001

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}

(..) Significación estadística de la variación frente al control

Figura 8.- Reserva prolactínica en seis casos de amenorrea post-píldora. Nótese la gran elevación de la prolactina.

(N) = Normales. (PP) = Amenorrea post-píldora.

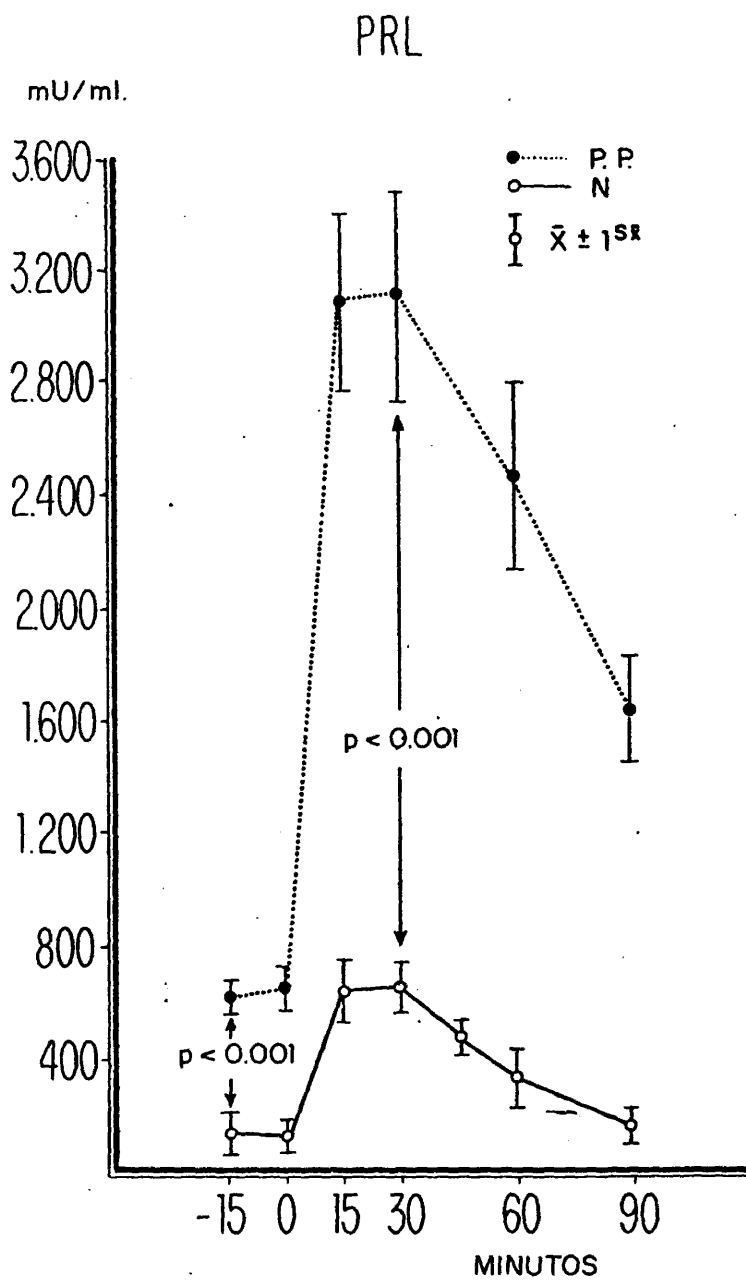


Fig. 8

15

Figura 9.- La FSH no se encuentra alterada en seis casos de amenorrea post-píldora.

(N) = Normales. (PP) = Amenorrea post-píldora.

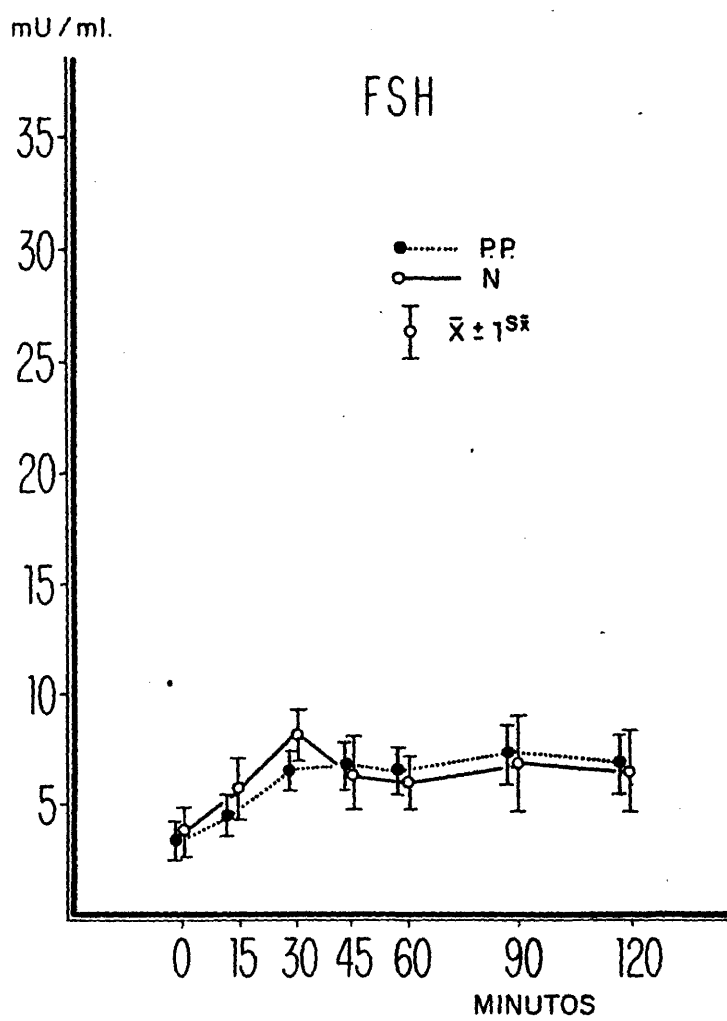


Fig. 9

11

Figura 10.- Descenso de la LH muy acusado en los
casos de amenorrea post-píldora.

(N) = Normal. (PP) = Amenorrea postpíldora.

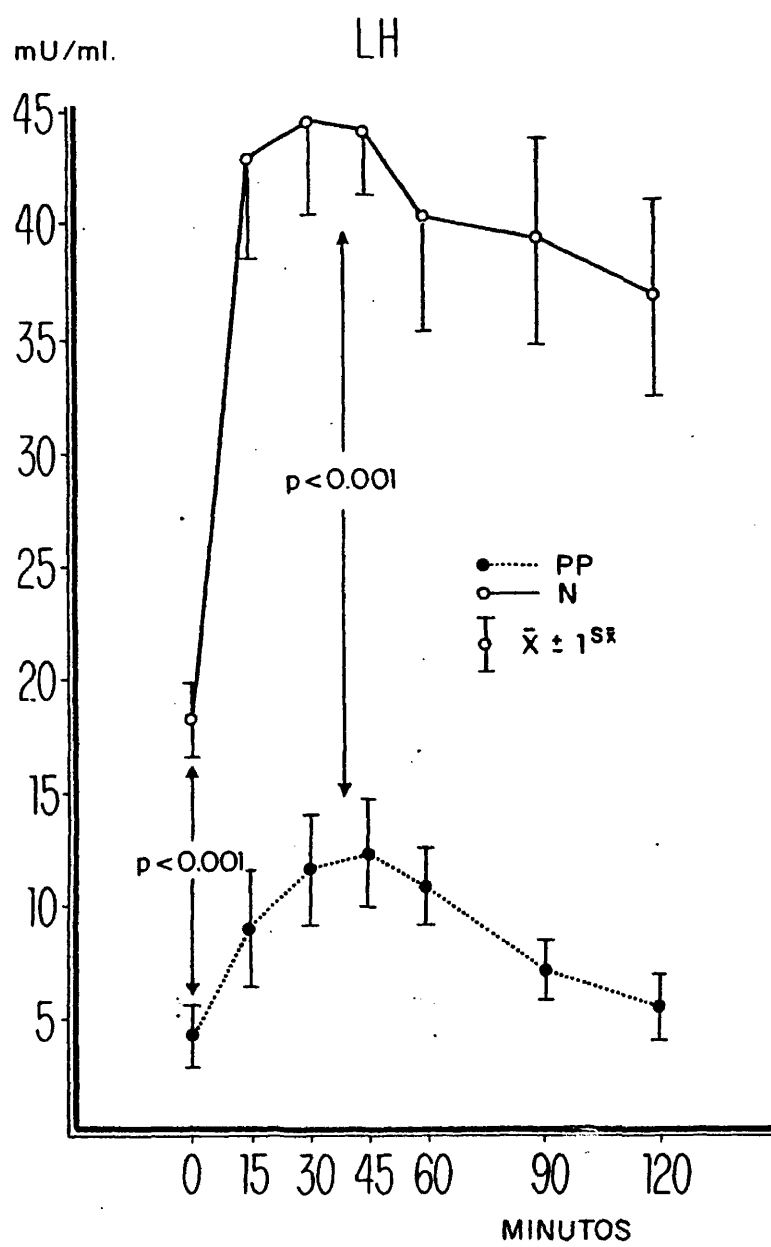


Fig. 10

4.- GRUPO DE OVARIOS POLIQUISTICOS

Este grupo está constituido por 16 casos (Tabla XIII) los cuales han sido divididos en dos subgrupos claramente diferenciables.

A) Se trataba de ovarios poliquísticos simples sin hipertecosis y sin signos de virilización en la mujer.

Estas mujeres, no tenían hiperandrogenismo endocrino lógicamente demostrable (andrógenos en plasma ó esteroides en orina por cromatografía).

Este subgrupo estaba constituido por 8 mujeres sin hirsutismo (Tabla XIV).

B) El otro subgrupo, estaba constituido también por 8 mujeres que tenían en cambio, virilismo, ovarios fibrosos engrosados, con una albugínea gruesa, teniendo la testosterona plasmática elevada y por cromatografía se vió tendencia a la androgeneidad (Tabla XV).

Estos 16 casos, han sido clasificados con arreglo a criterios histológicos, pues en casi la totalidad de los casos fueron practicadas cuñas ováricas por medio de una resección cuneiforme. Los casos en que no se realizó esta intervención, fueron estudiados celioscópicamente.

En cuanto a la prolactinemia basal, vemos que en mujeres normales oscila entre 174 y 163 mU/ml (Tabla I). Respecto a las mujeres con ovarios poliquísticos, la prolactina basal oscila entre 491 y 555 mU/ml. (Tabla XIII). Es decir, que hay un notable aumento, tanto en los casos de ovario poliquístico con hirsutismo como en los casos de ovario poliquístico sin hirsutismo, respecto al grupo control.

Como puede verse en las Figuras 11 y 12, estas diferencias de basales son significativas, con un $p < 0.01$. Con esto podemos sacar una conclusión, y es que la prolactinemia basal se encuentra elevada en los casos de síndrome de ovario poliquístico, tanto en los de tipo androgénico como en los que no lo son.

En cuanto a los resultados de la reserva proléctica, pueden verse en las Tablas XIII, XIV y XV.

En la Tabla XIII, se encuentran resumidos los 16 casos en conjunto.

En la Tabla XIV, los casos de ovario poliquístico sin hirsutismo, y en la Tabla XV, los casos de ovario poliquístico con hirsutismo.

Los valores medios y el error típico, la media de estos casos, ha sido llevado a las Figuras 11 y 12,

en los cuales el síndrome de ovario poliquístico, la reserva proláctínica está muy elevada con una significación estadística de $p < 0'01$, como puede verse en la figura 11.

En la figura 12, la diferencia estadísticamente también es significativa, aunque menor, y la curva es más baja en los casos de síndrome de Stein-Leventhal, es decir, en los casos de ovario poliquístico fibroso, hipertercal y androgénico, aunque existe una significación estadística de $p = 0'001$ y $p = 0'025$.

Sin embargo, donde existe una hiperprolactinemia más elevada, es en los casos de ovario poliquístico simple (Tabla XIV).

A continuación, voy a comentar cuales han sido los resultados de la reserva gonadotropa hipofisaria en los 16 casos con síndrome de ovario poliquístico (Tabla XVI).

Como hemos dicho anteriormente, lo hemos dividido en dos subgrupos, el A, que se encuentra reflejado en la Tabla XVII, y corresponde a 8 mujeres sin hirsutismo, y el B, que corresponde a mujeres con hirsutismo (Tabla XVIII).

Vamos a comentar nuestros hallazgos respecto al grupo general, que difieren del de la mayoría de los autores

porque hemos encontrado una curva de LH disminuida con un significado estadístico de $p = 0'01$ y hasta $p = 0'002$. Por lo tanto, no cabe duda de que existe una disminución significativamente estadística para la curva de LH (Figura 13).

Igualmente, en la Figura 14, la curva de FSH está también disminuida con una significación estadística de $p < 0'01$. Se puede decir en este grupo general sin separar los casos de ovario poliquístico simple de los de ovarios poliquísticos con virilización e hipertecosis, que las dos gonadotropinas basalmente se encuentran disminuidas y al ser estimuladas con LH-RH siguen permaneciendo disminuidas respecto al grupo control.

Si analizamos ahora por separado los dos subgrupos, nos encontramos que en los casos de ovario poliquístico simple, sin hirsutismo y sin hipertecosis (Tabla XVII), se encuentran ambas gonadotropinas, tanto la FSH como la LH, disminuidas (Figuras 15 y 16).

En cuanto a los resultados obtenidos en los casos de síndrome de ovario poliquístico con hipertecosis e hirsutismo, puede verse el comportamiento de las curvas de FSH y LH en las Figuras 15 y 16 y en la Tabla XVIII. Aquí la curva de LH está dentro de los límites normales.

No se encuentra aumentada como otros autores han visto, pero en modo alguno tampoco está disminuida, lo que ocurre es que el encontrar disminuida la curva de LH en el total de los casos, es porque se han entremezclado los valores de los dos subgrupos. En cambio, tanto en uno como en otros, las curvas de FSH se encuentran expresivamente disminuidas, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambas.

T A B L A - XIII
RESERVA DE PROLACTINA EN OVARIO POLIQUÍSTICO . mU/ml

NOMBRE	-15'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
J.O.R.	197	178	1.222	1.181	--	855	633	--
F.A.D.	164	148	1.772	2.006	--	903	733	--
R.A.D.	241	223	1.607	1.639	--	945	573	--
M.F.G.	86	96	742	1.008	--	908	482	--
M.M.S.	321	223	1.500	1.053	--	759	464	--
A.T.C.	606	509	1.562	1.178	--	776	607	--
L.E.P.	295	286	1.506	1.006	--	578	509	--
M.M.D.	204	156	1.540	1.131	--	603	445	--
C.R.F.	2108	2.020	1.996	2.592	--	2.282	2.151	--
A.M.F.	213	180	372	462	--	278	212	--
F.M.O.	468	1.939	2.163	2.151	--	1.534	906	--
M.G.S.	694	351	4.167	3.545	--	1.616	994	--
I.V.	166	183	1.034	1.348	--	1.052	523	--
S.B.V.	117	103	688	957	--	315	234	--
C.B.G.	960	972	4.120	3.402	--	1.543	957	--
P.H.G.	1025	1.331	4.425	3.634	--	2.803	2.096	--
\bar{X}	491'56	555'56	1901'00	1768'3	--	1109'38	782'44	--
S_X	520'71	648	1252'66	101'7	--	690'00	569'3	--
$S_{\bar{X}}$	130'18	162	313'16	254	--	172'50	142'3	--
P (t) (.)	Base	NS	< 0'001	0'001	--	< 0'001	< 0'001	--
P' (t') (..)	NS	NS	0'015	0'001	--	0'015	0'015	--

T A B L A - XIV

RESERVA DE PROLACTINA EN OVARIO POLIQUISTICO SIN HIRSUTISMO. mU/ml.

NOMBRE	-15	0	15	30	60	90
M.F.G.	86	96	742	1.008	908	482
M.M.D.	204	156	1.540	431	603	445
A.M.F.	213	180	372	442	278	212
F.M.O.	468	1.930	463	2.151	1.534	906
M.G.S.	694	351	4.167	3.545	1.616	994
L.V.	166	183	1.034	1.348	1.052	523
C.B.G.	960	972	4.120	3.402	1.543	957
P.G.H.	1.025	1.331	4.425	3.634	2.803	2.096
\bar{X}	477	649	2.107	1.995	1.292	826
S_x	373	685	1.801	1.380	776	585
$S_{\bar{x}}$	131	242	636	488	274	206
P(t) (.)	Base	NS	0'015	0'006	0'006	0'025
P'(t') (..)	0'055	0'055	0'055	0'025	0'001	0'015

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}

(..) Significación estadística de la variación frente al control.

T A B L A - X V
RESERVA DE PROLACTINA EN OVARIOS POLIQUÍSTICOS CON HIRSUTISMO E HIPERTECOSIS . mU/ml.
(SINDROME DE STEIN-LEVENTHAL)

NOMBRE	-15	0	15	30	60	90
J.O.R.	197	178	1.222	1.181	855	633
F.A.D.	164	148	1.772	2.006	903	733
R.A.D.	241	223	1.607	1.639	945	573
M.M.S.	321	223	1.500	1.053	759	464
A.T.C.	606	509	1.562	1.178	776	607
L.E.P.	295	286	1.506	1.006	578	509
C.R.F.	2.108	220	1.946	2.592	2.282	2.151
S.B.V.	117	103	688	957	315	234
\bar{X}	506	236	1.475	1.451	926	738
S X	664	121	381	585	584	589
S \bar{X}	234	43	134	206	206	208
P (t) (.)	Base	NS	0'006	< 0'001	0'006	0'015
P' (t') (..)	NS	NS	0'001	0'001	0'025	0'025

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}
(..) Significación estadística de la variación frente al control.

RESERVA DE FSH Y DE LH EN OVARIOS POLIQUÍSTICOS

NOMBRE	FSH mU/ml						LH mU/ml							
	0	15	30	45	60	90	120	0	15	30	45	60	90	120
J.O.R.	3'5	4	5'9	7'8	6	5'4	5'4	7'6	25'3	50	63'4	49	38'4	34'6
F.A.D.	0'6	0'8	1'9	1'5	1'5	1'4	1'4	9	27'5	32'5	32	26'9	17'8	13'4
R.A.D.	3'7	5'1	5'7	6'2	6'1	6	5	6'5	34	38'8	36	31	24	17'4
M.F.G.	2	2'1	3'1	4'1	4'6	4'3	3'5	2'5	7	23'8	26'4	24'7	19	12'4
M.M.S.	1'4	2'4	2'4	2'7	2'2	2'1	1'7	7'8	56	52	43'8	42'3	38'4	38'4
A.T.C.	2'4	3'4	3'7	3'8	4'1	4'1	4	8'3	31	38	35'4	31'9	30	30
L.E.P.	1'1	1'3	2'3	2'6	4'2	4'5	4'4	3'2	30'8	77'1	68	57	56	46
M.M.D.	1'7	1'9	2'6	3'3	3'3	3'1	3'1	6'8	20'3	50	48'6	48'2	40'8	30'8
C.R.F.	2'9	4'3	7'5	7'8	6'7	6'7	6'7	5'5	18	27'8	27	26'8	20'5	17'6
A.M.F.	2'7	2'8	3'6	3'6	4'5	3'6	3'1	10'7	20'6	30	28'1	23'9	20'5	20'4
F.M.O.	2'3	2'8	3'7	3'1	3'6	3'5	3'5	10'2	18'3	32'6	41'7	33'5	28'1	23'1
M.G.S.	2'9	5'2	7'3	7'4	6'4	6'3	5'5	11'5	35'3	62	40	35	29	26'5
L.V.	0'3	0'7	1'3	1'4	1'3	1'2	1'2	6	36	48	31	22	21	14
S.B.V.	4'7	6'3	6'5	8'2	6'5	6	6	14'4	54	72'3	61	45'3	47'8	38'5
C.B.G.	2'6	3'7	4	3'6	3'6	3'5	3'6	4'7	18'6	18'7	16'2	15'3	12'4	11'6
P.G.H.	0'6	0'9	1'6	1'6	0'9	0'8	0'7	2'3	6'4	14'7	14'1	12'7	11'3	8'6
\bar{X}	2'21	2'98	3'94	4'29	4'10	3'91	3'68	7'31	27'40	41'72	38'29	32'84	28'44	23'96
S X	1'22	1'70	2'03	2'39	1'92	1'87	1'79	3'36	14'00	18'2	15'77	12'61	12'76	11'37
S \bar{X}	0'31	0'43	0'51	0'60	0'48	0'47	0'45	0'84	3'49	4'55	3'94	3'15	3'19	2'84
P(t) .	Base	< 0'001	<0'001	< 0'001	< 0'001	<0'001	<0'001	Base	<0'001	< 0'001	<0'001	<0'001	<0'001	<0'001
P'(t') ..	0'015	0'001	0'015	0'055	0'025	0'001	0'001	0'001	0'015	NS	NS	NS	0'055	0'002

T A B L A - XVII

RESERVA DE FSH Y DE LH EN OVARIOS POLIQUÍSTICOS SIN HIRSUTISMO

NOMBRE	FSH mU/ml						LH mU/ml							
	0	15	30	45	60	90	120	0	15	30	45	60	90	120
M.F.G.	2'0	2'1	3'1	4'1	4'6	4'3	3'5	2'5	7'0	23'8	26'4	24'7	19'0	12'4
M.M.D.	1'7	1'9	2'6	3'3	3'3	3'1	3'1	6'8	20'3	50'0	48'6	48'2	40'8	30'8
A.M.F.	2'7	2'8	3'6	3'6	4'5	3'6	3'1	10'7	20'6	30'0	28'1	23'9	20'5	20'4
F.M.O.	2'3	2'8	3'7	3'1	3'6	3'5	3'5	10'2	18'3	32'4	41'7	33'5	28'1	23'1
M.G.S.	2'9	5'2	7'3	7'4	6'4	6'3	5'5	11'5	35'3	62'0	40'0	35'0	29'0	26'5
L.V.	0'7	0'7	1'3	1'4	1'3	1'2	1'2	6'0	36'0	48'0	31'0	22'0	21'0	14'0
C.B.G.	2'6	3'7	4'0	3'6	3'6	3'5	3'6	4'7	18'6	18'7	16'2	15'3	12'4	11'6
P.G.H.	0'6	0'9	1'6	1'6	0'9	0'1	0'7	2'3	6'4	14'7	14'1	12'7	11'3	8'6
\bar{X}	1'94	2'51	3'40	3'51	3'53	3'20	3'03	6'84	20'31	34'96	30'76	26'91	22'76	18'43
S X	0'88	1'47	1'85	1'84	1'78	1'88	1'50	3'64	11'01	16'72	12'18	11'57	9'67	7'96
S \bar{X}	0'31	0'52	0'66	0'65	0'63	0'67	0'53	1'29	3'89	5'91	4'31	4'09	3'42	2'81
P (t) (.)	Base	0'055	0'015	0'006	0'006	0'015	0'006	Base	0'006	0'006	<0'001	<0'001	0'006	<0'001
P'(t') (..)	0'015	0'015	0'015	0'025	0'025	0'015	0'001	0'001	0'001	NS	0'025	0'015	0'001	0'001

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}

(..) Significación estadística de la variación frente al control.

RESERVA DE FSH Y DE LH EN OVARIOS POLIQUÍSTICOS CON HIRSUTISMO E HIPERTECOSIS
(SÍNDROME DE STEIN-LEVENTHAL)

109

NOMBRE	FSH mU/ml						LH mU/ml							
	0	15	30	45	60	90	120	0	15	30	45	60	90	120
J.O.R.	3'5	4'0	5'9	7'8	6'0	5'4	5'4	7'6	25'3	50'0	63'4	49'0	38'4	34'6
F.A.D.	0'6	0'8	1'9	1'5	1'5	1'4	1'4	9'0	27'5	32'5	32'0	26'9	17'8	13'4
R.A.D.	3'7	5'1	5'7	6'2	6'1	6'0	5'0	6'5	34'0	38'8	36'0	31'0	24'0	17'4
M.M.S.	1'4	2'4	2'4	2'7	2'2	2'1	1'7	7'8	56'0	52'0	43'8	42'3	38'4	38'4
A.T.C.	2'4	3'4	3'7	3'8	4'1	4'1	4'0	8'3	31'0	38'0	35'4	31'9	30'0	30'0
L.E.D.	1'1	1'3	2'3	2'6	4'2	4'5	4'4	3'2	30'8	77'1	68'0	57'0	56'0	46'0
C.R.F.	2'9	4'3	7'5	7'8	6'7	6'7	6'7	5'5	18'0	27'8	27'0	26'8	20'5	17'6
S.B.V.	4'7	6'3	6'5	8'2	6'5	6'0	6'0	14'4	54'0	72'3	61'0	45'3	47'8	38'9
\bar{X}	2'54	3'45	4'49	5'08	4'66	4'53	4'33	7'79	34'58	48'56	45'83	38'78	34'11	29'54
S X	1'43	1'88	2'17	2'73	2'00	1'92	1'91	3'24	13'49	18'08	15'97	11'24	13'49	12'03
S \bar{X}	0'50	0'66	0'77	0'96	0'71	0'68	0'68	1'15	4'77	6'39	5'65	3'97	4'77	4'25
P (t) (.)	Base	0'006	0'006	0'006	<0'001	0'006	0'006	Base	<0'001	<0'001	0'001	<0'001	0'001	0'006
P'(t') (..)	NS	0'055	NS	NS *	NS	0'055	0'055	0'001	NS	NS	NS	NS	NS	NS

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}

(..) Significación estadística de la variación frente al control.

Figura 11.- Comparación entre la prolactinemia basal y la reserva prolactínica después de la inyección de 300 microgramos de TRH en 7 mujeres normales y 16 mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

(N) = Normal. (PCO) = Ovario poliquístico.

III

PRL

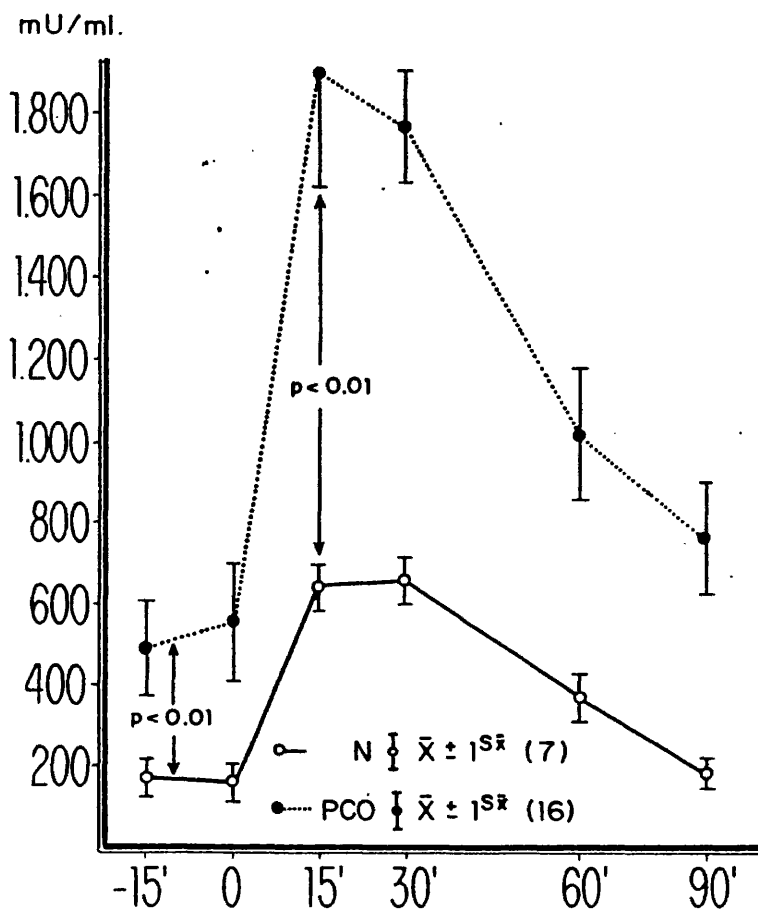


Fig. 11



BIBLIOTECA

Figura 12.- Comparación igual que la anterior de 7 mujeres normales, con 16 mujeres de ovario poliquístico, separando en ellos dos grupos, el ovario poliquístico simple (trazo punteado) y el ovario poliquístico con hiperandrogenismo e hipertecosis (trazo discontinuo). Observese la elevación tanto de la basal como de la reserva de la prolactina.

(N) = Normal. (OP) = Ovario poliquístico simple

(SL) = Ovario poliquístico hiperandrogénico.

PRL

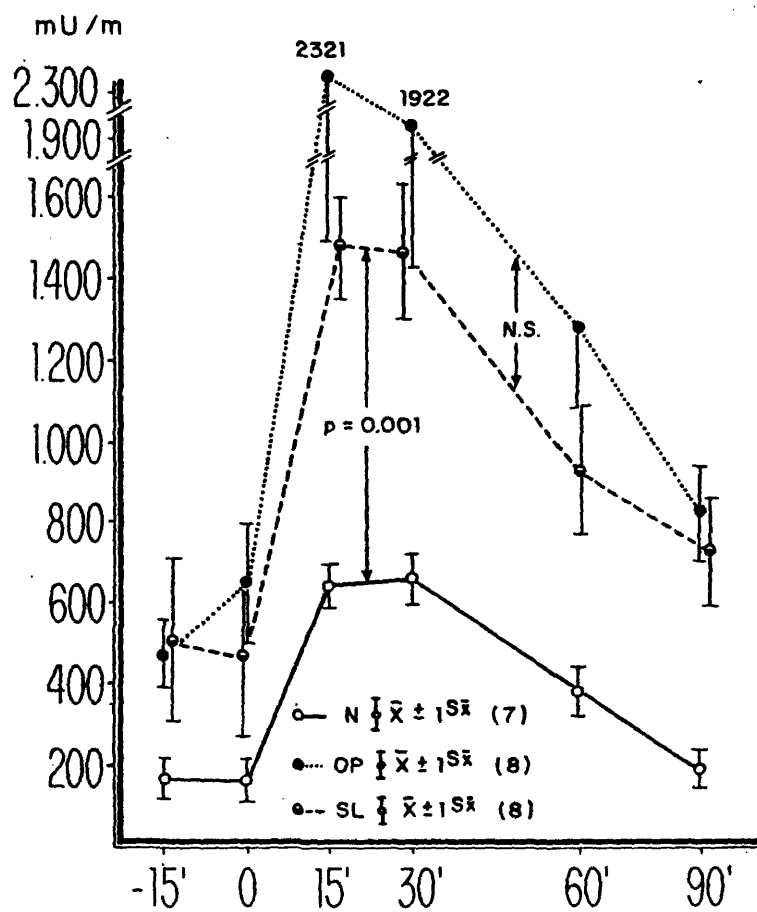


Fig. 12

Figura 13.- Respuesta a la inyección intravenosa rápida en forma de "bolus" de 100 microgramos de LH-RH. Medida por radioinmunoensayo de la LH plasmática. En 7 casos (trazo continuo) se trató de mujeres ovuladoras normales. En 16 casos (trazo punteado) se trata de mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Nótese el descenso del LH estadísticamente significativo, en los casos de ovario poliquístico.

(N) = Normal. (PCO) = Ovario poliquístico.

LH

mU/ml.

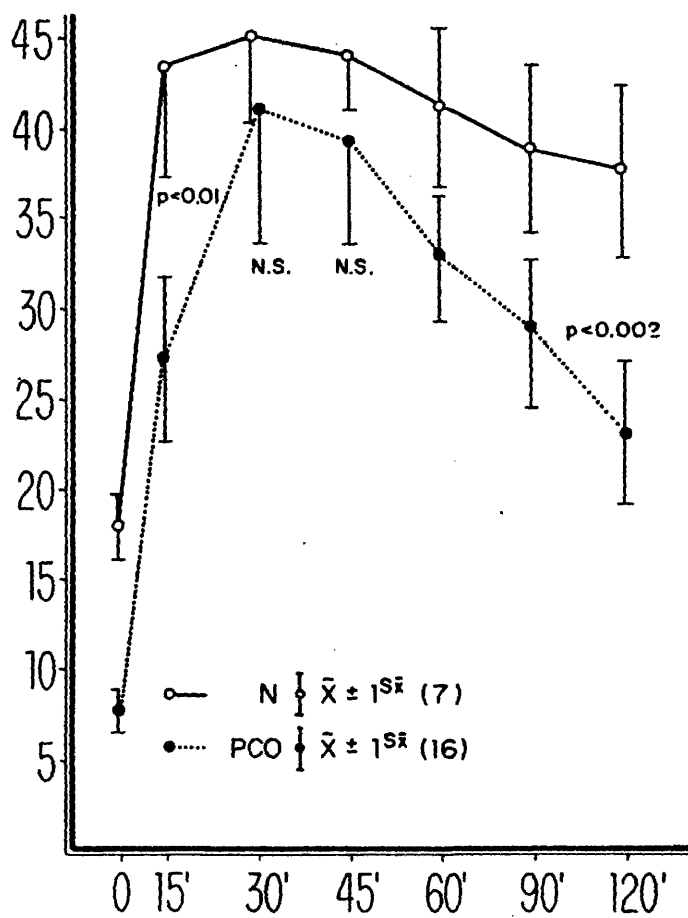


Fig. 13

Figura 14.- Curva de FSH después de un "bolus" de 100 microgramos de LH-RH en un grupo de mujeres normales (trazo continuo) y en un grupo de mujeres con ovario poliquístico (trazo punteado). Nótese la disminución significativa estadísticamente de la curva de FSH.

(N) = Normal. (PCO) = Ovario poliquístico.

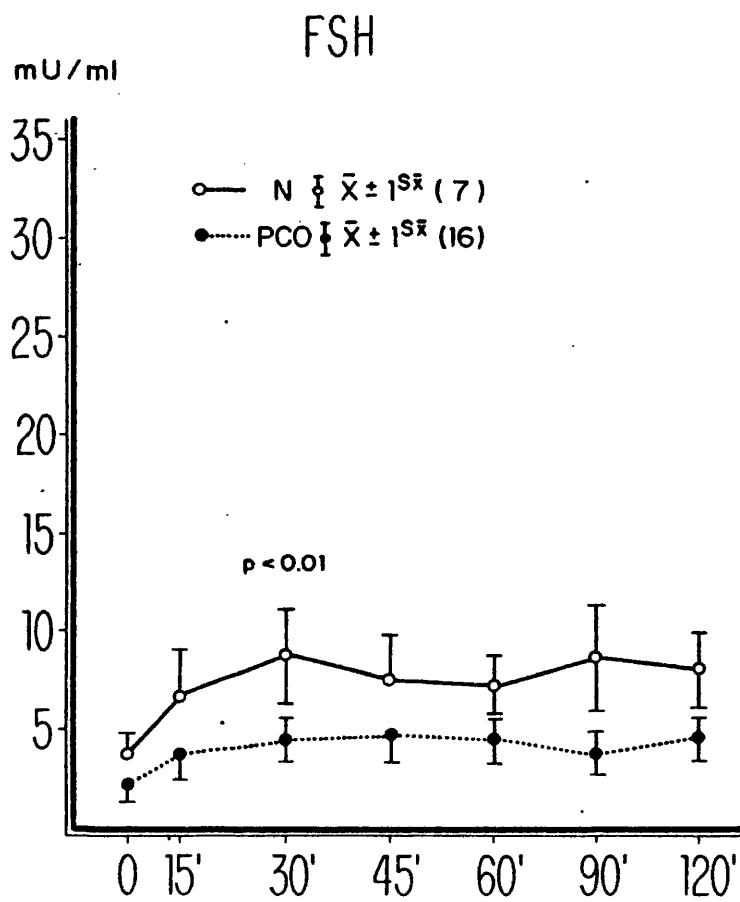


Fig. 14

Figura 15.- Igual que la Fig. 12, se ha comparado las 7 mujeres normales con las 16 mujeres de ovarios poliquísticos, separando en ellas dos grupos, el ovario poliquístico simple no androgenizante y no hipertecósico (línea punteada) constituido por 8 casos, y el ovario poliquístico con hipertecosis y androgenizante, formado por otros 8 casos, en todas ellas se ha visto la respuesta de la LH a la inyección de LH-RH. Notesé, que en el síndrome de Stein-Leventhal, no hay disminución de la curva de LH.

(N) = Normal. (OP) = Ovario poliquístico simple.

(SL) = Ovario poliquístico androgenizante.

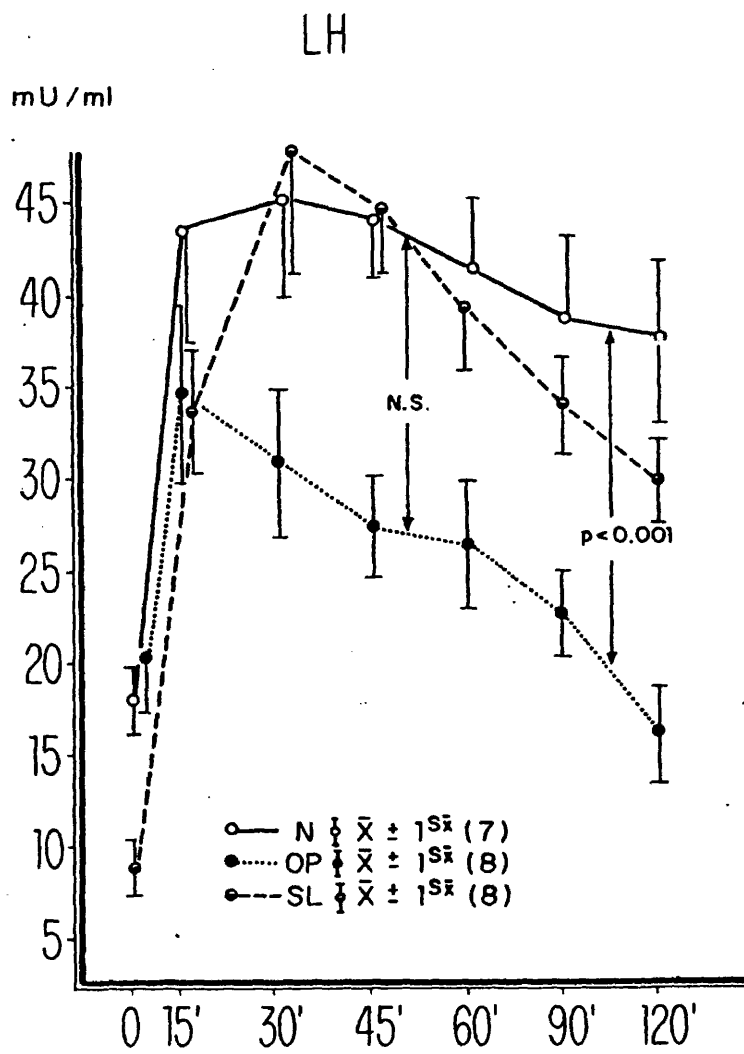


Fig. 15

Figura 16.- Curvas de FSH después de un "bolus" de 100 microgramos de LH-RH, en 7 mujeres normales (trazo continuo), 8 mujeres con síndrome de ovario poliquístico simple (trazo punteado) y 8 mujeres con síndrome de Stein-Leventhal (trazo discontinuo). Observe como en el ovario poliquístico, tanto el de forma androgenizante, como el de forma no androgenizante, la FSH está marcadamente disminuida.

FSH

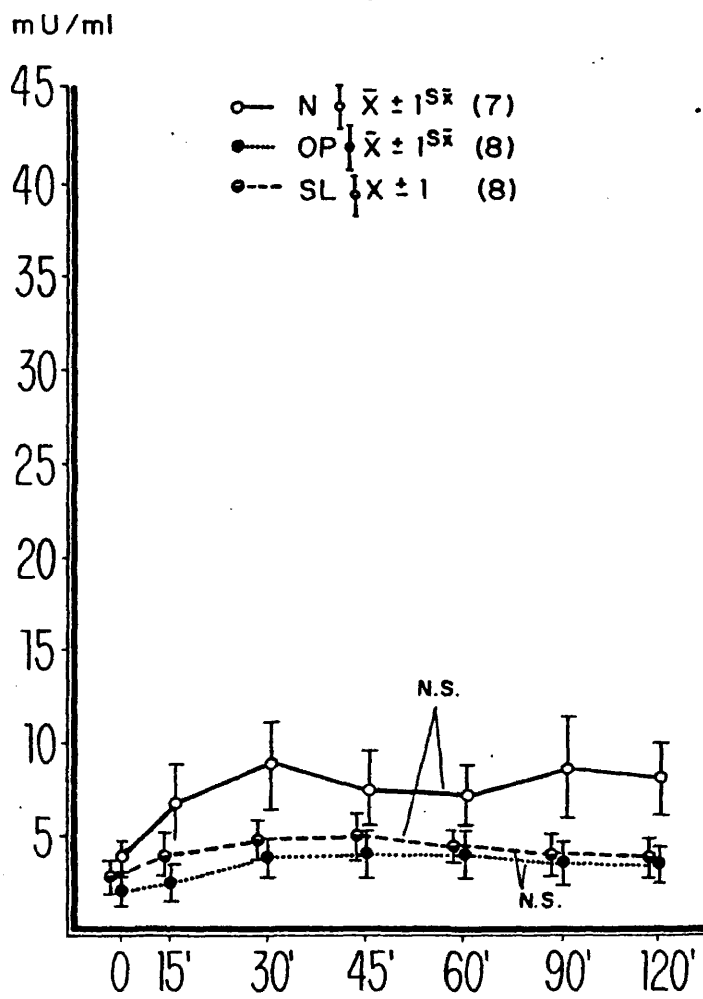


Fig. 16

5.- GRUPO DE CICLOS ANOVULADORES

Corresponde al ciclo anovulador y está constituido por 12 casos como puede verse en las Tablas XIX y XXI.

Estas 24 mujeres (Grupos 5 y 6) pertenecientes al servicio de esterilidad, han sido sometidas todas ellas a dos microlegrados en el mismo ciclo, a una citología seriada, a la toma de temperatura basal y en muchos casos a la determinación de estrógenos totales y pregnandiol en orina, antes de ser clasificadas como ciclos anovuladores o insuficiencias progestacionales.

En los 12 casos de ciclo anovulador, hemos estudiado también la reserva de prolactina y la reserva de gonadotropinas. Tenemos que decir, que aquí, los resultados no son uniformes, son más bien dispares, pudiendo distinguirse claramente dos grupos: uno (A), constituido por cuatro casos que se caracterizan por una curva de prolactinemia aumentada (Tabla XIX) y con una significación estadística de 0'001 (para todos los puntos excepto para el -15 y 0 minutos), frente al grupo control (Figura 17).

Respecto a las gonadotropinas (Tabla XX), tenemos que la FSH se encuentra considerablemente disminuida como se ve en la Figura 18, pero estadísticamente no es

significativo frente al grupo control. La LH, se encuentra discretamente aumentada, pero tampoco tiene valor estadísticamente significativo frente al grupo control (Figura 19).

El otro grupo (B), está formado por ocho casos (Tabla XXI). Vemos que la curva de prolactina está muy aumentada con una significación estadística de 0'001 frente al grupo control (Figura 17), llegando a alcanzar una media de 3602 mUI/ml. a los 30 minutos.

La FSH, está disminuida, aunque menos que en el caso anterior, pero tampoco aquí es significativa frente al grupo control (Figura 18).

La LH, se encuentra disminuida con una significación estadística de 0'001 frente al grupo control (Figura 19).

Resumiendo al grupo B, nos encontramos una curva proláctica aumentada junto a unas gonadotropinas disminuidas.

Si nos fijamos en las figuras 17, 18 y 19, comparando los dos grupos "entre sí", vemos que respecto a la prolactina existe una significación estadística de 0'005. Respecto a la LH existe una significación estadística de $p < 0'001$. Y en cuanto a la FSH no existe significación estadística.

Este diverso comportamiento, de acuerdo con trabajos anteriores de nuestro grupo (113), se explica, porque las condiciones del ovario en el ciclo anovulador diagnosticado clínicamente en una consulta de esterilidad, pueden separarse en dos grupos netamente diferenciados. Por una parte, aquellos ovarios que tienen ciclo anovulador y una falta de función sin maduración folicular y sin evidencia de maduración estrogénica. Son estos los casos en que hablamos de ciclo anovulador por trastornos primitivamente ováricos, muchas veces relacionados con disgenesias gonadales y otras veces con involución precoz del ovario del tipo de la menopausia precoz. En estos casos, las gonadotropinas están primitivamente elevadas sobre todo la LH y la reserva de las mismas también está aumentada.

Por otra parte, nos encontramos con otro grupo cuya clínica es de ciclo anovulador, pero aquí los valores basales de gonadotropinas eran bajos y la respuesta hipofisaria estaba disminuida, este grupo es de mejor pronóstico que el anterior, puesto que la respuesta ovárica ante un tratamiento adecuado suele ser favorable. En ambos casos, la prolactina está elevada pero la respuesta de las gonadotropinas es completamente distinta en uno y otro caso. En el caso en que el ovario es funcionante y tiene una buena respuesta a la acción hipofisaria, las gonadotropinas están disminuidas y tienen tendencia a disminuir más

bajo la acción de estimulación, sobre todo la LH, correspondiendo el patrón de respuesta al que hemos visto que se encuentra en las diversas formas de amenorrea anteriormente expuestas.

Así pues, vemos que en el ciclo anovulador con gran frecuencia la prolactina está elevada y al mismo tiempo disminuyen las gonadotropinas en el 66% de los casos, mientras que en el 35% restante las gonadotropinas, sobre todo la LH se mantiene elevada.

Esto como decimos más arriba, corresponde a los dos tipos de ovario que se suele encontrar en el ciclo anovulador.

T A B L A - XIX

RESERVA PROLACTINICA EN EL CICLO ANOVULADOR (TIPO A)

NOMBRE	EDAD	PRL mU/ml							
		-15'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
M.D.M.	29	204	156	1450	1131	--	603	445	--
F.C.R.	25	132	145	886	2061	--	1169	598	--
Q.P.B.	30	155	155	--	1275	--	773	639	--
E.C.B.	31	300	241	1363	1123	--	749	552	--
\bar{X}		191	174	1186	1397		823	558	
S X		74	44	501	447		242	83	
S \bar{X}		37	22	289	223		121	41	
P (t) (.)		Base	NS	0'015	0'015	--	0'025	0'015	--
P' (t') (..)		NS	NS	0'001	0'001	--	0'001	0'001	--

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}

(..) Significación estadística de la variación frente al control.

T A B L A - XX
RESERVA GONADOTROPA EN EL CICLO ANOVULADOR (TIPO A)

NOMBRE	EDAD	FSH mU/ml						LH mU/ml							
		0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
M.M.O.	29	1'7	1'9	2'6	3'3	3'3	3'1	3'1	6'8	20'3	50	48'6	48'2	40'8	30'8
F.C.R.	25	2'45	2'72	3'06	3'81	3'62	3'83	3'70	8'13	13'68	45'24	52'12	43'46	36'12	28'06
Q.P.B.	30	2'40	2'75	2'68	2'94	3'13	3'59	--	13'1	21'71	45'70	43'23	38'51	31'22	--
E.C.B.	31	2'18	2'51	3'48	3'63	3'21	3'0	3'13	10'30	25'68	44'63	69'59	54'79	50'30	33'23
\bar{X}		2'18	2'47	2'90	3'30	3'31	3'38	3'30	9'58	20'34	46'38	53'59	46'24	41'11	29'66
S X		0'34	0'34	0'38	0'22	0'21	0'40	0'31	2'71	4'99	2'46	11'41	6'94	6'44	6'65
S \bar{X}		0'17	0'20	0'19	0'11	0'11	0'20	0'20	2	2'50	1'23	5'70	3'47	3'22	3'32
P (t) (..)		Base	0'006	0'025	0'015	0'006	0'006	0'015	Base	0'015	0'001	0'006	0'006	0'006	0'006
P' (t') (..)		NS	0'025	0'025	0'055	0'025	0'055	0'055	0'001	0'001	NS	NS	NS	NS	NS

(..) Significación estadística del incremento de \bar{X}

(...) Significación estadística de la variación frente al control.

T A B L A - XXI

RESERVA PROLACTINICA EN EL CICLO ANOVULADOR (TIPO B)

NOMBRE	EDAD	PRL mUI/ml									
		-15'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'		
A.C.M.	30 a.	928	581	4116	4167	--	1842	1137	--		
E.C.R.	35 a.	502	558	2428	6870	--	5542	1957	--		
F.M.O.	24 a.	994	954	4843	3906	3017	2400	1600	1000		
E.H.N.	35 a.	400	400	1200	4792	2800	--	1800	800		
T.R.R.	25 a.	--	600	2500	2240	1080	--	--	--		
C.C.T.	25 a.	833	774	5434	4434	--	2043	1632	--		
F.M.A.	19 a.	368	269	1714	1310	--	735	565	--		
M.R.J.	21 a.	139	114	1554	1102	--	716	456	--		
\bar{X}		594	531	2973	3602	2299	2313	1306	900		
S X		324	268	1609	1947	1061	1772	600	141		
S \bar{X}		122	95	568	688	612	725	226	100		
P (t) (.)		Base	NS	0'006	0'006	0'055	0'055	0'015	NS		
P'(t') (..)		0'001	0'001	0'001	0'001	0'001	0'015	0'001	--		

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}

(..) Significación estadística de la variación frente al control.

RESERVA GONADOTROPA EN EL CICLO ANOVULADOR (TIPO B)

129

NOMBRE	EDAD	FSH mUI/ml						LH mUI/ml							
		0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
A.C.M	30 a.	2'83	3'13	4'28	3'54	3'32	3'24	3'21	4'41	7'03	8'89	10'07	8'44	5'89	5'77
E.C.R.	35 a.	2'16	2'59	3'10	3'37	3'91	3'51	3'51	3'80	8'74	13'30	19'0	18'63	13'68	12'45
F.M.O.	24 a.	1'4	2'4	3'7	3'0	3'3	3'8	3'8	5'7	22'0	33'0	27'4	30'0	27'9	25'9
E.H.N.	35 a.	14'7	14'7	18'9	17'4	17'7	16'1	17'0	6'4	9'8	14'0	14'0	12'9	11'4	10'7
T.R.R.	25 a.	1'7	2'5	2'8	3'1	3'1	3'08	3'05	3'3	10'0	11'6	10'7	8'05	6'9	5'3
C.C.T.	25 a.	2'7	4'7	5'1	5'2	5'1	4'4	4'0	3'8	16'2	8'6	14'9	12'4	7'0	6'4
F.M.A.	19 a.	1'2	1'7	1'9	1'8	1'8	1'8	2'0	1'3	6'3	7'1	7'3	5'1	5'5	5'6
M.R.J.	21 a.	2'2	2'8	4'0	4'4	4'7	4'6	4'1	0'8	4'4	9'6	10'6	9'4	9'4	7'8
\bar{X} S S \bar{X}		3'6	4'3	5'4	5'2	5'3	5'0	5'1	3'7	10'5	13'2	14'1	13'1	10'9	10'0
		4'5	4'2	5'5	5'1	5'0	4'5	4'7	1'9	5'8	8'3	6'3	7'9	7'4	6'9
		1'6	1'5	1'9	1'8	1'8	1'6	1'6	0'6	2'0	2'9	2'2	2'8	2'6	2'4
P (t) (.)		Base	0'006	0'006	0'006	<0'001	<0'001	<0'001	Base	0'006	0'006	<0'001	0'006	0'015	0'025
P'(t') (..)		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0'001	0'001	0'001	0'001	0'001	0'001	0'001

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}
(..) Significación estadística de la variación frente al control.

Figura 17.- Efecto de la sobrecarga de 100 microgramos de LH-RH y de 300 microgramos de TRH, sobre la prolactinemia de un grupo de siete mujeres normales, de otro grupo de 4 mujeres con ciclo anovulador tipo A y de un tercer grupo de 8 mujeres con ciclo anovulador tipo B. Obsérvese la elevación de la prolactina en ambos grupos con respecto al grupo control.

(N) = Normal. (CAA) = Ciclo anovulador tipo A. (CAB) = Ciclo anovulador tipo B.

PRL

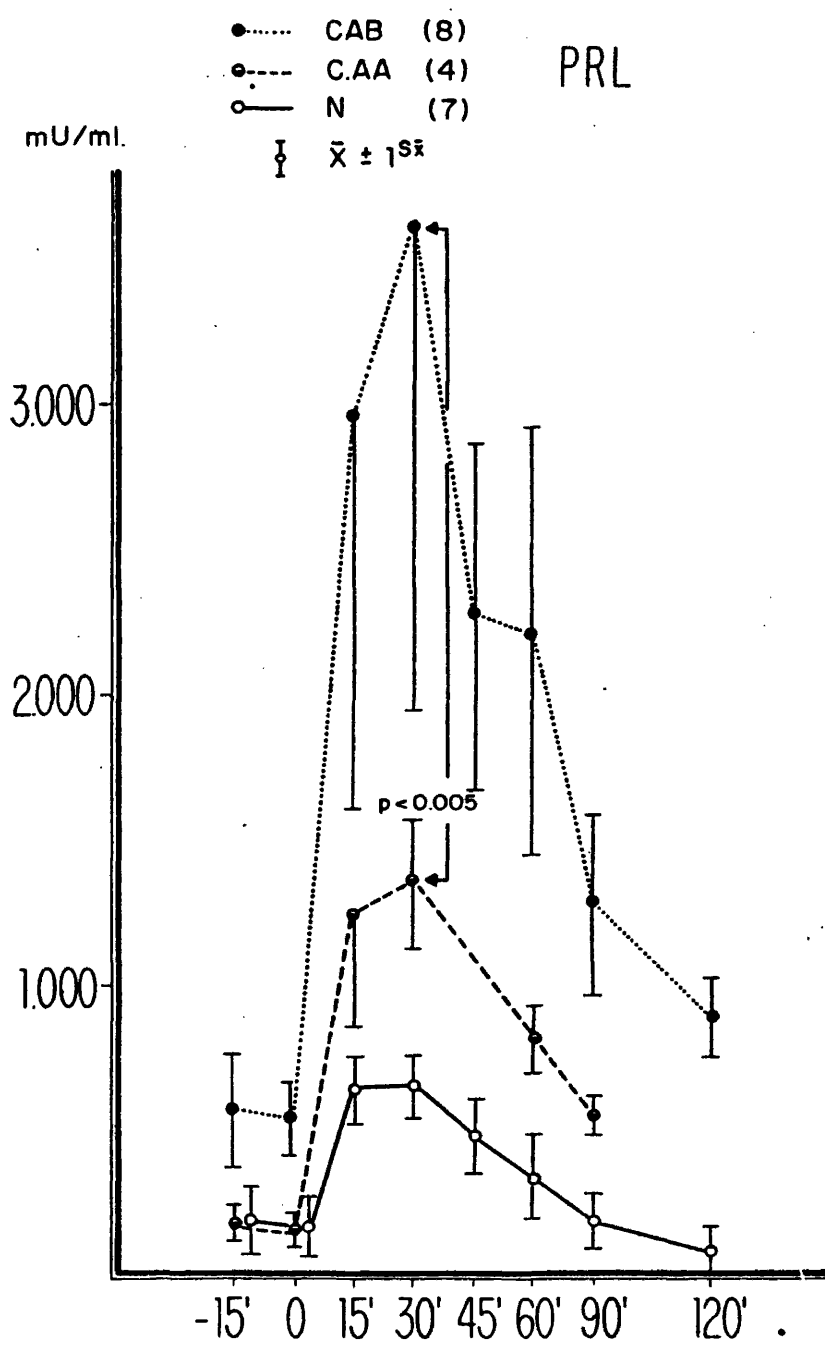


Fig. 17

Figura 18.- El mismo experimento que el de la Fig.17, referido a los valores de FSH, los cuales experimentan una disminución, no siendo estadísticamente significativo.

(N) = Normal. (CAA).= Ciclo anovulador tipo A.

(CAB) = Ciclo anovulador tipo B.

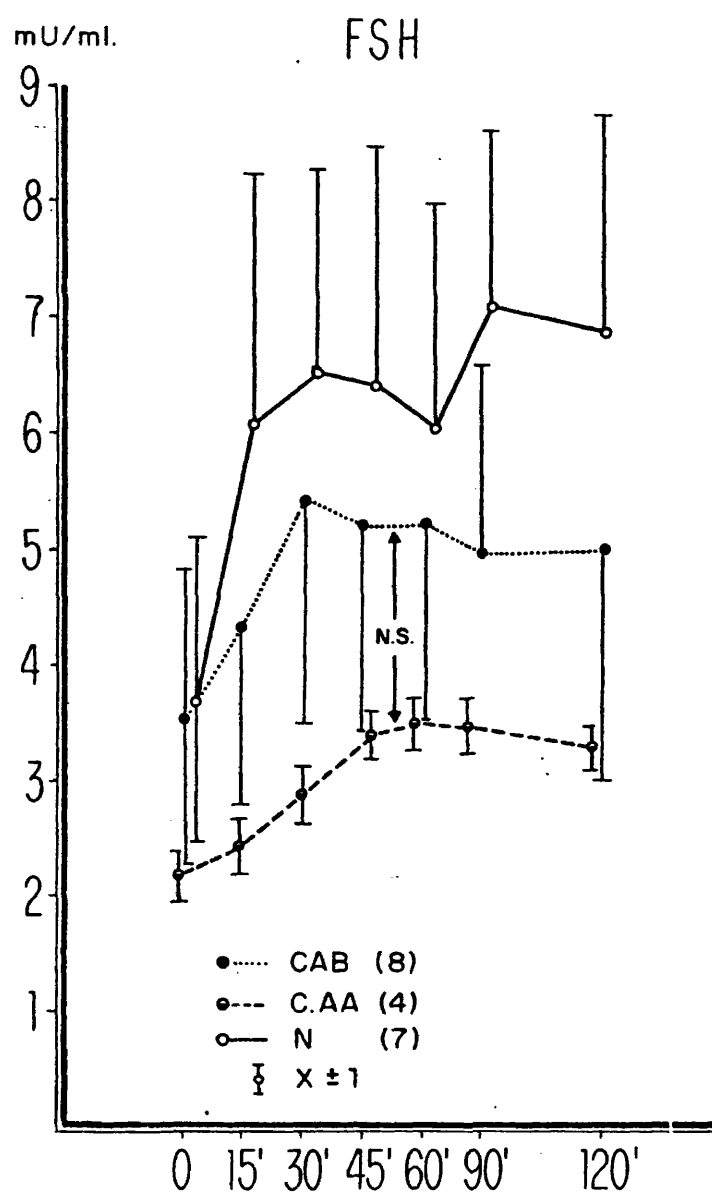


Fig. 18

Figura 19.- El mismo experimento clínico que la Fig. 17 y 18, pero aquí relativo a la LH. Se aprecia dos tipos de curvas distintas y bien definidas, siendo altamente significativas estadísticamente entre sí. Y respecto al grupo control en el caso del ciclo anovulador tipo B.

(N) = Normal. (CAA) = Ciclo anovulador tipo A.

(CAB) = Ciclo anovulador tipo B.

135.

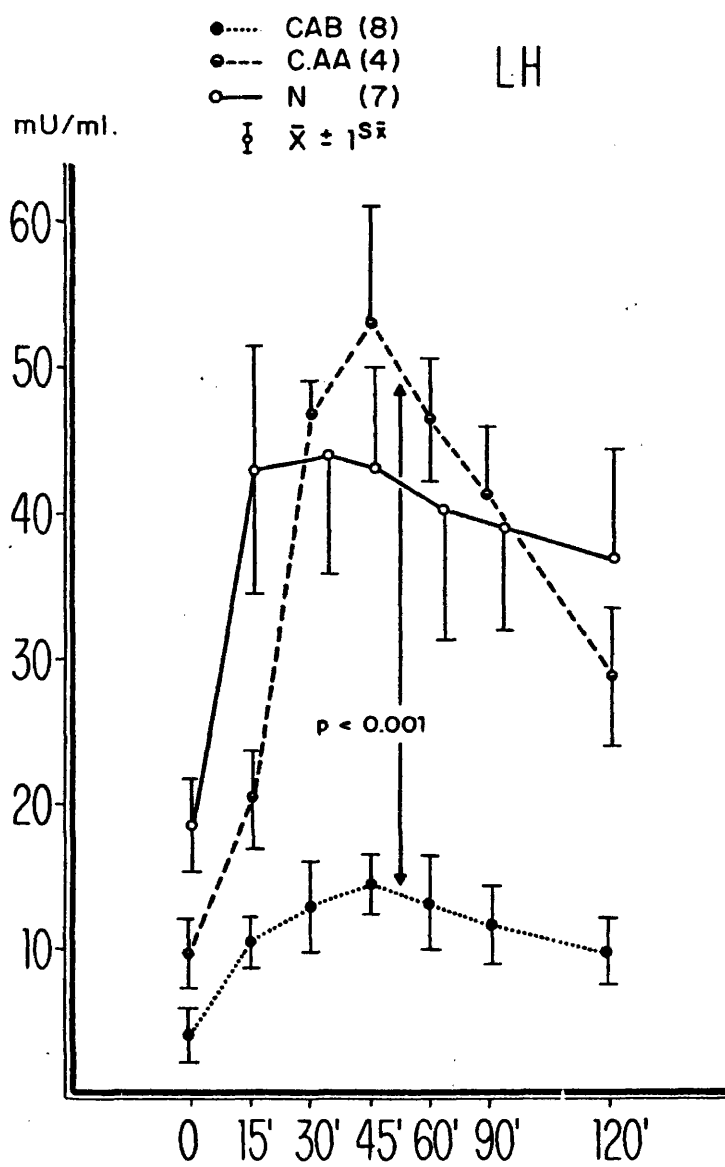


Fig. 19

6.- GRUPO DE INSUFICIENCIAS PROGESTACIONALES

Este grupo está constituido por 12 pacientes pertenecientes al servicio de esterilidad, y han sido clasificadas después de los estudios oportunos mencionados anteriormente como Insuficiencia Progestacionales.

Aquí, al igual que en el Grupo 5, las hemos clasificado en dos grupos. Uno (A), constituido por cuatro casos, caracterizados por unos valores de LH aumentados y por una respuesta hipofisaria positiva (Tabla XXIII y XXIV). Y otro (B), formado por ocho casos cuyos valores basales y la respuesta hipofisaria está de acuerdo con la casuística general (Tablas XXV y XXVI).

Este grupo es superponible al anterior (Grupo 5), es decir, que en lo relativo a los ovarios causantes de esterilidad con hiperprolactinemia, unos tienen buena respuesta ovárica a las gonadotropinas y están disminuidas, y otros tienen mala respuesta ovárica a las mismas, en ellos las gonadotropinas están aumentadas.

En el grupo 6 A (Figura 20), nos encontramos con que basalmente la PRL está aumentada, con una respuesta hipofisaria exagerada, llegando a 3950 y 3640 mUI/ml.

a los 15 y 30 minutos, y con una significación estadística de 0'001 frente al grupo control.

Respecto a la FSH y LH (Figuras 21 y 22) vemos que la FSH está disminuida tanto la basal como la respuesta hipofisaria, no siendo significativa frente al grupo control. La LH se encuentra dentro de la normalidad frente al grupo control, pero aumenta respecto al grupo 6 B.

El grupo 6 B (Tablas XXV y XXVI, Figura 20), vemos que respecto a la PRL tiene una respuesta hipofisaria exagerada y una basal aumentada, llegando a alcanzar 3701 mUL/ml. a los 15 minutos, con una significación estadística de 0'001 frente al grupo control (excepto en los puntos 60' y 15' que es de 0'015).

La FSH (Figura 21), se encuentra disminuida, no teniendo significación estadística respecto al grupo control. En cuanto a la LH, tanto la basal como la respuesta hipofisaria son muy bajas, con una significación estadística de 0'001 frente al grupo control (Figura 22).

Como conclusión a las figuras 20, 21 y 22, tenemos que, tanto el grupo 6 A, como el 6 B, muestran una hiperprolactinemia muy marcada, siendo estadísticamente significativas ambas respecto al control, aunque no lo son entre si.

En cuanto a la LH, nos encontramos con dos tipos de curvas, una aumentada y con buena respuesta, y la otra disminuida y con respuesta muy pobre, existiendo una significación estadística entre ambas de 0'001.

T A B L A - XXIII

RESERVA PROLACTINICA EN LA INSUFICIENCIA PROGESTACIONAL (TIPO A)

NOMBRE	EDAD	PRL							
		mU/ml							
		-15	0	15	30	45	60	90	120
R.H.B.	22	495	470	2186	2416	--	1114	931	--
D.F.S.	27	761	1234	2989	4580	--	1772	1241	--
M.R.L.	34	685	559	3305	4184	--	3160	2507	--
A.R.G.	25	439	489	4322	3397	--	1729	975	--
\bar{X}		594	689	3950	3644		1752	1413	
S_x		152	364	914	955		1222	741	
$S_{\bar{X}}$		76	182	360	472		611	370	
P (t) (.)		Base	NS	0'025	0'006	--	0'025	0'025	--
P'(t') (..)		0'001	0'001	0'001	0'001	--	0'001	0'001	--

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}

(..) Significación estadística de la variación frente al control.

T A B L A - XXIV

RESERVA GONADOTROPA EN LA INSUFICIENCIA PROGESTACIONAL (TIPO A)

NOMBRE	EDAD	FSH					LH					mU/ml				
		0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	
R.H.B.	27	2'40	2'80	3'37	3'59	3'86	4'02	3'72	4'9	18'17	42'7	45'5	40'1	29'01	19'8	
D.F.S	27	3'67	4'18	5'05	5'35	5'08	4'45	4'32	8'93	27'94	50'91	58'33	63'34	52'47	36'31	
M.R.L.	34	1'72	3'43	3'89	3'75	3'75	3'48	3'24	4'37	43'4	40'9	35'05	27'49	21'33	16'38	
A.R.G.	25	2'97	3'24	4'27	4'44	4'89	5'05	--	6'88	19'35	27'33	29'46	20'16	22'09	--	
\bar{X}		2'69	3'42	4'15	4'28	4'40	4'27	3'76	6'27	27'22	40'46	42'13	39'42	31'21	24'16	
S X		0'83	0'57	0'71	0'80	0'69	0'68	0'54	2'08	11'64	9'78	12'81	17'08	14'58	10'18	
S \bar{X}		0'41	0'28	0'35	0'40	0'34	0'34	0'31	1'04	5'82	4'89	6'41	8'54	7'29	6'11	
P (t).		Base	NS	0'15	0'006	0'006	0'006	0'025	Base	0'025	0'006	0'006	0'025	0'025	0'055	
(.)																
P'(t')		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0'001	0'025	NS	NS	NS	NS	0'055	
(..)																

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}

(..) Significación estadística de la variación frente al control.

T A B L A - XXV

RESERVA PROLACTINICA EN LA INSUFICIENCIA PROGESTACIONAL (TIPO B)

NOMBRE	EDAD	CLINICA	PRL mU/ml									
			-15'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'		
C.R.F.	31	Insuf.Prog.	2108	2020	1196	2592	--	2282	2151	--		
I.S.C.	26	Insuf.Prog.	205	243	1917	917	--	625	377	--		
R.A.L.	34	Insuf.Prog.	860	980	10000	6600	6200	4600	1440	740		
E.P.L.	28	Insuf.Prog.	1920	2160	5520	5940	3420	2220	960	--		
P.M.M.	32	Insuf.Prog.	920	1000	3800	2500	2000	1900	600	720		
C.B.J.	27	Insuf.Prog.	970	972	4120	3402	2259	1543	957	813		
M.P.L.	30	Insuf.Prog.	615	464	1980	1552	--	829	474	--		
A.P.V.	25	Insuf.Prog.	420	338	1082	857	995	492	394	--		
		\bar{X}	1002	1022	3701	3046	2974	1811	919	757		
		S x	677	725	2986	2180	1980	1328	616	48		
		S \bar{X}	239	256	1056	770	893	469	218	28		
		P (t) (.)	Base	NS	0'025	0'015	0'055	NS	NS	0'025		
		P'(t') (..)	0'001	0'015	0'015	0'001	0'015	0'001	0'001	0'001		

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}

(..) Significación estadística de la variación frente al control

T A B L A - XXVI
RESERVA GONADOTROPA EN LA INSUFICIENCIA PROGESTACIONAL (TIPO B)

NOMBRE	EDAD	CLINICA	FSH mIU/ml								LH mIU/ml							
			0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'		
C.R.F.	31	Insf. Prog.	2'9	4'3	7'5	7'8	6'7	6'7	6'7	5'5	18	27	26	26'8	20'8	17'6		
I.S.C.	26	Insf. Prog.	2'8	3'2	2'18	3'1	3'3	3'3	2'8	4'8	8'5	9'1	9	8'2	7.4	6'4		
R.A.L.	34	Insf. Prog.	1'1	1'5	1'7	1'6	1'6	1'6	1'6	3'8	9'7	10'4	9'3	8'5	6'3	5'8		
E.P.L.	28	Insf. Prog.	2'9	6'4	8'3	7'0	8'1	6'9	5'1	2'0	12'9	12'7	10'0	10'8	8'5	4'4		
P.M.M.	32	Insf. Prog.	3'0	3'6	4'2	5'2	5'0	4'5	4'4	4'8	11'2	16'2	17'5	15'4	13'4	12'1		
C.B.J.	27	Insf. Prog.	2'6	3'7	4'0	3'6	3'6	3'5	3'6	4'7	18'6	18'7	16'2	15'3	12'4	11'6		
M.P.L.	30	Insf. Prog.	2'7	3'5	3'7	3'6	3'7	3'2	3'3	1'9	4'2	4'5	3'6	3'3	2'5	2'9		
A.P.V.	25	Insf. Prog.	2'4	4'4	4'2	5'0	4'3	3'8	3'3	2'5	12'0	15'8	12'2	9'5	9'1	7'4		
		\bar{X}	2'5	3'8	4'4	4'6	4'5	4'1	3'8	3'7	11'8	14'3	12'9	12'2	10'6	8'5		
		S x	0'6	1'3	2'3	2'0	2'0	1'8	1'5	1'4	4'7	6'8	6'8	7'0	5'5	4'8		
		S \bar{X}	0'2	0'5	0'8	0'7	0'7	0'6	0'5	0'5	1'6	2'4	2'4	2'5	1'9	1'7		
		P (t) (.)	Base	0'015	0'025	0'015	0'015	0'015	0'015	Base	<0'001	0'006	0'006	0'006	0'006	0'006		
		P'(t') (..)	0'055	0'055	NS	NS	NS	NS	0'025	0'001	0'001	0'001	0'001	0'001	0'001	0'001		

(.) Significación estadística del incremento de \bar{X}

(..) Significación estadística de la variación frente al control.

Figura 20.- Efecto de la sobrecarga de 100 microgramos de LH-RH y de 300 microgramos de TRH, sobre la prolactinemia de un grupo de 7 mujeres normales, de otro grupo de 4 mujeres con insuficiencia progestacional tipo A, y de un tercer grupo de 8 mujeres con insuficiencia progestacional tipo B. Observese la gran hiperprolactinemia de los dos grupos estudiados, no siendo entre si significativos, pero frente al grupo control si son significativos estadísticamente cada uno de ellos.

(N) = Normal. (IPA) = Insuficiencia progestacional tipo A. (IPB) = Insuficiencia progestacional tipo B.

144

••••• IPB (8)
 - - - - - IPA (4)
 ——— N (7)
 $\bar{X} \pm 1S$

PRL

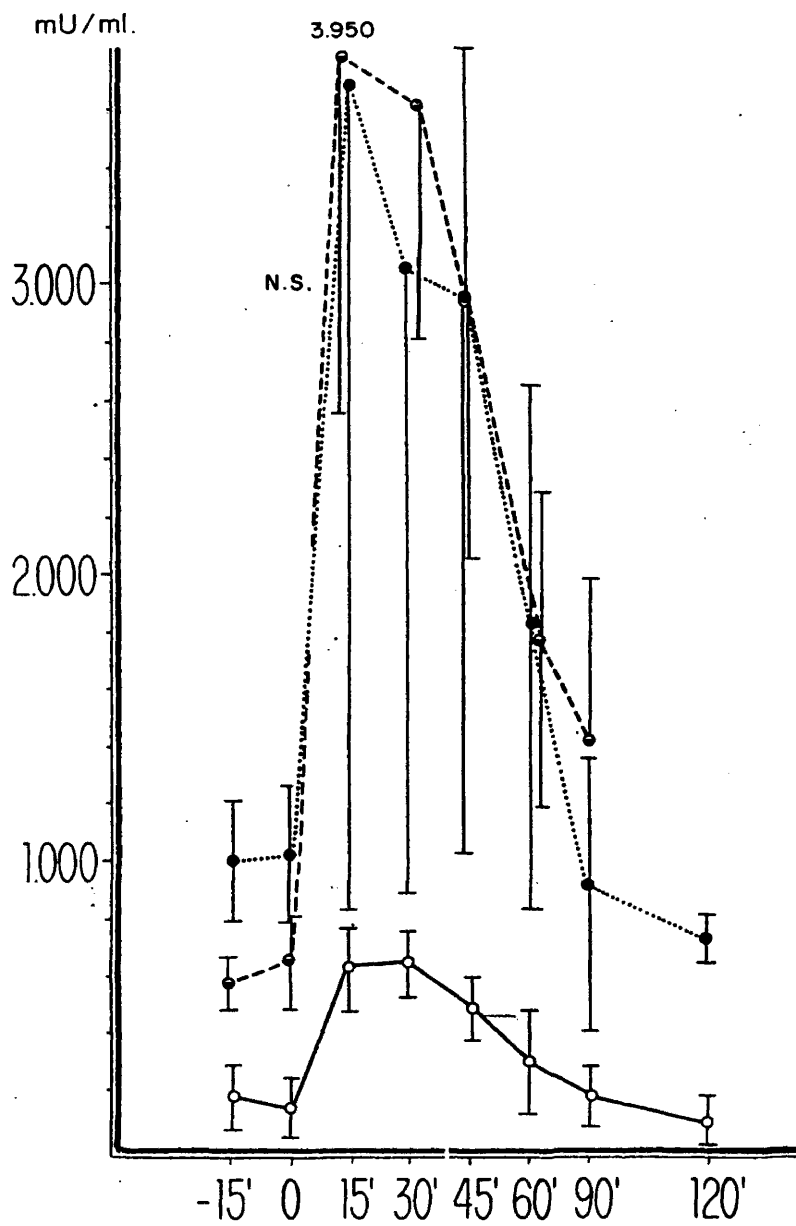


Fig. 20

Figura 21.- El mismo experimento que el de la Fig. 20, referido a los valores del FSH, los que experimentan una disminución, no siendo estadísticamente significativos.

(N) = Normal. (IPA) = Insuficiencia progestacional tipo A. (IPB) = Insuficiencia progestacional tipo B.

146

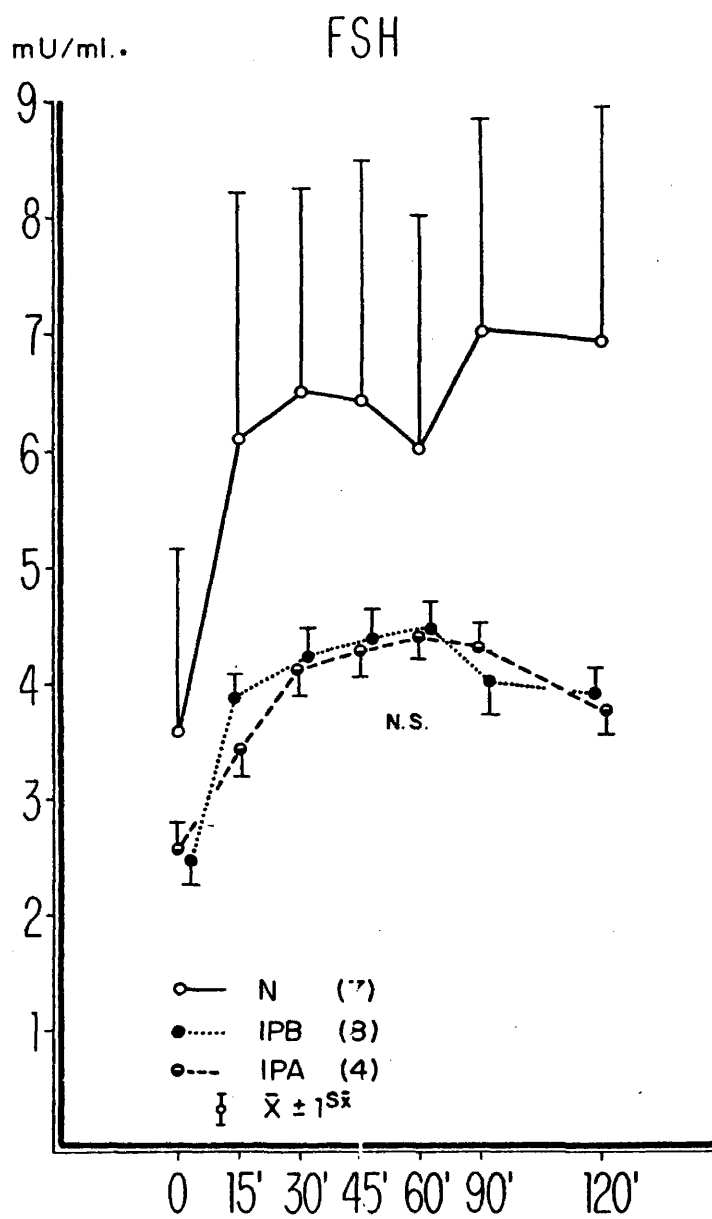


Fig. 21

147

Figura 22.- El mismo experimento clínico que las figuras 20 y 21, pero aquí relativo a la LH. Encontramos dos tipos de curvas altamente significativas estadísticamente entre si, y respecto al grupo control en el caso de insuficiencia progestacional tipo B.

(N) = Normal. (IPA) = Insuficiencia progestacional tipo A. (IPB) = Insuficiencia progestacional tipo B.

148

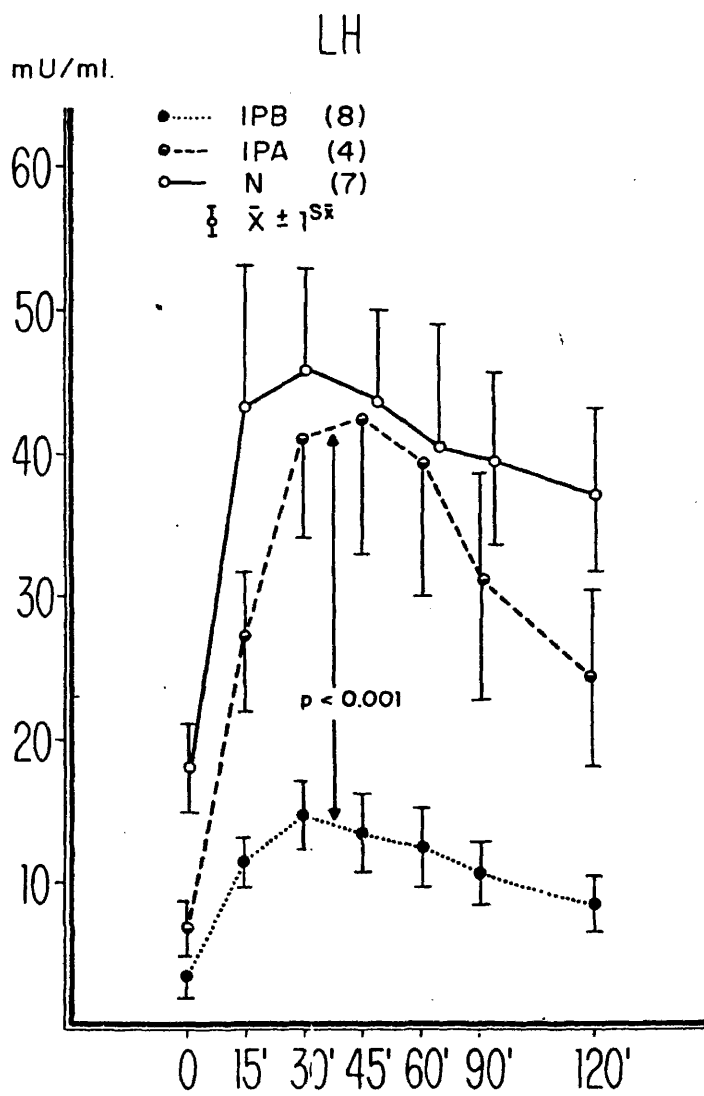


Fig. 22

149

IV - C O M E N T A R I O S

=====

Como puede verse a lo largo de esta exposición, hemos ido viendo una serie de alteraciones endocrinas del eje hipofiso-ovárico, en las cuales se produce una hiperprolactinemia. Esta hiperprolactinemia, no sólo es basal, sino que con arreglo a los resultados de nuestras observaciones, hay también un aumento de la reserva de prolactina hipofisaria. Este aumento de la reserva de PRL y esta hiperprolactinemia basal, han sido ya descritas en una serie de alteraciones endocrinas, entre las cuales podemos citar a la amenorrea galactorrea, que frecuentemente se encuentra unida a adenomas hipofisarios, ya que en muchas ocasiones es consecuencia de estos. Así Kleinberg y cols. (158), en un estudio hecho a 235 mujeres con galactorrea, vieron que 48 tenían un adenoma prolactínico. Hallazgos parecidos son visto por Chang y cols. (46), en un estudio hecho a 34 mujeres con amenorrea galactorrea, encontrando en 18 de ellas adenomas prolactínicos hipofisarios.

En las pacientes que cursan con hiperprolactinemia, es muy frecuente la amenorrea secundaria; Seppala y cols. (277) encuentran que se produce en un 33% , de ellas el 38% tendrían galactorrea. Según Corbey y cols. (55), de 27 mujeres hiperprolactinémicas, solo 14 tenían galactorrea, pero todas cursaban con amenorrea secundaria.

Del Pozo (69), cree que la PRL por si misma, no produce amenorrea, sino que su acción es a través de una disminución de las gonadotropinas.

Van Campenhout (306), en estudios hechos en mujeres con amenorrea y galactorrea, encuentra que la respuesta al LH-RH es normal o escasamente alterada, cosa con la que no estamos de acuerdo. Sin embargo March y cols. (203) han visto, que mujeres con amenorrea galactorrea, y con una prueba múltiple de TRH y LHRH alterada, ésta se normalizaba después de tratamiento con bromocriptina. Son innumerables los comentarios y las citas acerca de la disminución de la hiperprolactinemia con bromocriptina. Señalaremos algunos trabajos como los de Lloyd y cols. (192), Forsbach y cols. (93) y los de Mroueh y cols. (222), y añadiremos que es un fármaco de una transcendencia enorme, con unos efectos y consecuencias clínicas importantísimas.

Respecto a la amenorrea no galactorrea, Franks y cols. (100), creen que el 20% cursan con hiperprolactinemia. La galactorrea no es constante y los adenomas son frecuentes lo mismo que los microadenomas. Este 20% de amenorreas hiperprolactinélicas también ha sido encontrado por nosotros. Sin embargo Bergh y cols. (17), solo vieron que el 14'6% de todas las amenorreas tenían hiperprolactinemia en un estudio hecho con 287 casos. March y

cols. (201), ven que existe un aumento de PRL en amenorreas secundarias no galactorreicas.

Para Botella y cols. (32), la hiperprolactinemia es muy frecuentemente, causa de amenorrea secundaria y de esterilidad. Según Van Look y cols. (309), de 47 casos de amenorrea secundaria, solo cuatro tenían galactorrea. La FSH no estaba alterada basalmente y la LH si lo estaba, siendo la reserva de FSH normal. Y en las pruebas que hacen con TRH-LHRH e Insulina, ven que la TRH basal elevada, a veces aumenta la PRL y a veces no la aumenta. La FSH se encuentra disminuida, y la LH elevada o normal, pero nunca disminuida.

Para Hull y cols. (135), las causas que provocan amenorrea son, en primer lugar la enfermedad ovárica primitiva, hiperprolactinemia en segundo término y trastornos en la secreción gonadotropa en tercer lugar. Con esto se ve el lugar tan importante que ocupa la hiperprolactinemia en la génesis de las amenorreas secundarias.

Es importante destacar que tanto para Lachelin (165) como para nosotros, existe una independencia en la respuesta de la reserva de FSH, LH y de la respuesta de la prolactina, en mujeres con amenorrea en las que se ha realizado la prueba múltiple con TRH más LHRH.

En cuanto a los adenomas de prolactina, los comentaremos escuetamente, ya que en los últimos años los estudios acerca de ellos son innumerables. Lundberg y cols. (190), ven que son los más frecuentes dentro de los adenomas hipofisarios. Franks y cols. (101), vieron que tumores que no son adenomas de PRL, por ejemplo, los adenomas cromófobos u otros, dan hiperprolactinemia, y que en los tumores de PRL hay receptores para la Dopamina (Bression y cols., 34). Para Reyes y cols. (253), más de 100 ngr/ml. sugieren el estudio para descartar un adenoma; esta misma opinión la compartimos nosotros.

Marrs y cols. (204), piensan que los adenomas no se estimulan por el TRH. L'Hermitte y cols. (183), creen que los casos de adenoma con prolactina elevada, tienen basales de gonadotropinas bajas, pero la respuesta al LH-RH es normal. Por lo tanto, la acción sería directa sobre el ovario. Keye y cols. (155), encuentran adenomas de PRL en 46 casos, en que la concentración de PRL se encuentra por encima de los 200 ngr/ml. Para Chang y cols. (48) en los adenomas de PRL, la reserva de ésta, está aumentada y las gonadotropinas están iguales o disminuidas; esta opinión también es compartida por nosotros.

Casper y cols. (44) y Vaughn y cols. (311), piensan que al quitar un prolactinoma en que la LH estaba disminuida, ésta aumentará posteriormente.

Actualmente la pauta a seguir con los adenomas de PRL o microadenomas, es quirúrgica o medicamentosa. una vez hecho el diagnóstico tomográfico (45, 205). Chang y cols. (48), en un estudio a 34 mujeres que cursaban con amenorrea-galactorrea durante dos años y medio, con tomografía de la silla turca anormal, les practica cirugía transesfenoidal, viendo que 18 tenían microadenomas menores de 1 cm. (52'9%), y siete tenían microadenomas de más de 1 cm. (20%), y en el resto no se observó nada. Barbarino y cols. (11), han visto que después de la resección transesfenoidal, la función hipofisaria se restaura normalmente. Domínguez y cols. (77), en 114 casos de prolactinomas después de la resección transesfenoidal, consiguen 15 embarazos (13'5%).

Cuando la cirugía no está indicada por distintas causas, o nos encontramos con un microadenoma, se utiliza la bromocriptina, cuyos resultados son positivos; así Mornex (220), obtiene embarazos normales con bromocriptina en casos de adenomas prolactínicos. Lo mismo les ocurre a Jaquet y cols. (144) que con bromocriptina consiguen descender la hiperprolactinemia de 150-300 ngrs/ml. a cifras normales. Bergh y cols. (18) en 42 mujeres con amenorrea secundaria e hiperprolactinemia, vieron que en 24 de ellas existía un tumor hipofisario.

En los últimos años ha sido revisado el síndrome del ovario poliquístico (31, 148). Un hallazgo descrito con bastante uniformidad por la mayoría de los autores, es una elevación de los niveles basales de LH (73, 118), sin un aumento paralelo de la FSH. La reserva hipofisaria a las gonadotropinas, ha sido determinada por numerosos autores (199, 219, 221, 238), encontrando todos ellos una reserva aumentada de LH y una reserva normal de FSH. Otros (161), encuentran que esta elevación del LH es variable y que está en relación con el grado de hipertecosis que presente cada caso. Se ha supuesto (323), que la hipertecosis que acompaña al ovario poliquístico es debida a una estimulación del intersticio ovárico mediante la hormona luteinizante. Otros autores (10, 148), han estudiado la secreción "pulsátil" de FSH y de LH a lo largo del ciclo en mujeres con ovario poliquístico comparándolas con mujeres normales. El resultado es que la FSH no presenta pulsos en los casos de síndrome de ovario poliquístico, mientras que por el contrario, la LH presenta amplia secreción pulsátil. Algunos autores han descrito también una disminución de la FSH (169, 249, 327), de tal manera, que existe un universal acuerdo en que la secreción de la hormona folículo-estimulante no está aumentada, sino más bien disminuida, mientras que la hormona luteinizante, estaría aumentada, o al menor normal con una exagerada tendencia pulsátil.

Yen y cols. (325), habían llamado ya la atención en 1970, acerca de que el ovario poliquístico estaba originado por un exceso de hormona luteinizante que provocaba atresia folicular múltiple y fibrosis del estroma. Este punto de vista fue corroborado dos años más tarde por Zarate y cols. (332), mediante pruebas de estimulación con LH-RH. En 1975 Patton y cols. (238), insistieron en la variabilidad de los niveles de gonadotropinas según los diferentes tipos de ovario poliquístico, llamando la atención sobre la mayor elevación de LH en los casos con virilización. Rebar y cols. (249) insistieron en que más que de un problema de niveles, se trataba de un problema de pulsos. En el síndrome del ovario poliquístico, la secreción de LH era fuertemente pulsátil, mientras que la de FSH carecía de pulsos. Esta capacidad pulsátil conferiría al LH una actividad mayor. En cambio el FSH sin oscilaciones sería inactivo. A este mismo resultado llegaron un año más tarde Baird y cols. (10). Según Judd (148), la desproporción o desarmonía entre la secreción de FSH y LH, se debe a que el ovario poliquístico produce inhibina, la cual es capaz de frenar el FSH, pero no de frenar el LH.

Lachelin y cols. (169), han demostrado en 1979, la existencia de un marcado descenso en la FSH en los casos de ovario poliquístico. Esto tendría en opinión de

estos autores y nuestra (31), una importancia muy grande para explicar la génesis del síndrome. En efecto, el descenso de FSH y/o la falta de pulsos de esta sustancia, determinaría una no maduración de los folículos. Los folículos no suficientemente maduros, serían incapaces de ser llevados a una situación ovulatoria mediante los pulsos de LH. De esta manera, la LH no pudiendo provocar ovulación provocaría estimulación del intersticio y la génesis de la hipertecosis. Según Wilson y cols. (323) estos pulsos de LH actuarían sobre la teca produciendo androstendiona y testosterona. Finalmente Moltz y cols. (219), han demostrado también el año último, que además de un aumento de descargas de LH en el síndrome del ovario poliquístico, paralelamente a las mismas, se produce una elevación de la androstendiona producida por el ovario.

Cual sea la causa de esta desarmonía en la secreción de FSH y LH no parece del todo esclarecido. Según Yen y cols. (327), existe una variabilidad de la respuesta al LH-RH por parte de la hipófisis a lo largo de todo el ciclo. Ehara y cols. (81) han demostrado, que la administración de estradiol 17-beta, determina un aumento de la reserva hipofisaria de LH. Esto ha podido ser también confirmado por Jaffe y Keye (143). En cambio Lasley y cols. (176) han visto que además de este aumento de la capacidad

en LH de la hipófisis, producido por el estradiol 17-beta, pueden producirse también efectos parecidos mediante la acción de la progesterona.

Raj y cols. (244) y Schoemaker (272) han visto, que los casos de ovario poliquístico resistentes al clomifeno, son los que tienen más elevada la descarga de LH. Esto podría explicarse, porque los ovarios poliquísticos simples, es decir, la forma juvenil del ciclo anovulador, son selectivamente capaces de responder al clomifeno provocando maduración de los folículos sobre ellos, claro está, la LH desencadenaría como es sabido, una ovulación. En cambio en los casos en los que no existe respuesta al clomifeno, ello es debido a falta de FSH y por lo tanto, la LH provoca los efectos habituales en el síndrome del ovario poliquístico andrógenoizante. La excisión cuneiforme del ovario, actúa favorablemente, porque según los autores japoneses Tanaka y cols. (292), la extirpación de fragmentos de ovario reduce la descarga de LH. Por otra parte, si el ovario poliquístico segrega inhibina, la resección de una porción de su parenquima, disminuirá la inhibina y por lo tanto, equilibrará la proporción entre FSH y LH.

Queda por discutir, si la elevación de LH es consecuencia o es causa del síndrome de Stein-Leventhal. Esto resulta difícil de decir, ya que es posible que sea

solamente un trastorno secundario a los fenómenos primarios, que serían de origen ovárico. Así lo piensa Goldfarb (118). Otros autores, piensan como nosotros, que la elevación de LH no es un fenómeno esencial en el síndrome del ovario poliquístico (73, 199, 221). Parece más importante la disociación entre ambas gonadotropinas. En efecto, no es importante que esté muy aumentada la LH, lo que a nuestro juicio es más valioso para explicar la patogenia del síndrome es la disminución de la FSH. Nosotros creemos que el ovario poliquístico es simplemente un ovario en el que fracasa la dinámica del desarrollo del aparato folicular. Si el aparato folicular no se desarrolla, la ovulación no se produce, y al fracasar el efecto del pico ovulatorio, probablemente la reacción hipofisaria ante la persistencia del estradiol 17-beta, de una manera constante en el plasma como consecuencia de la anovulación, sería la aparición de grandes cantidades de LH circulante. Nosotros estas cantidades elevadas no las hemos podido encontrar, pero pensamos que hubiera sido necesario estudiar los pulsos de LH para valorar realmente el efecto de esta hormona. Por lo tanto, y como conclusión, nosotros creemos que lo importante de estos estudios que acabamos de presentar, es demostrar no un aumento de LH, cosa que no hemos podido hacer, sino por el contrario, una disminución de FSH, la cual explicaría el trastorno primitivo del síndrome que consiste en la falta de crecimiento de los folículos.

Por lo tanto, nosotros pensamos que el aumento de prolactina en el síndrome del ovario poliquístico, no se trata de un fenómeno primario, sino de un fenómeno secundario consecutivo a las alteraciones de la secreción gonadotropa, sobre todo en la transformación de la mayoría de los esteroides ováricos por la vía de la androstenediona en andrógenos, con la incapacidad parcial o total del ovario para formar 17-beta-estradiol en los folículos, ya que estos no han llegado a madurar del todo.

Tengo que decir, que este aumento de la prolactinemia no es muy acusado, y en muchas ocasiones nos encontramos con una basal normal siendo la reserva prolactínica la que se encuentra aumentada.

Otros autores que han encontrado aumento de la prolactinemia en el síndrome del ovario poliquístico han sido (81, 148, 169, 323).

Debido al gran auge que ultimamente han tomado los contraceptivos en nuestra sociedad, debemos comentar algunos de sus efectos que se han empezado a manifestar en enfermas que los estan utilizando uno, dos, tres o más años.

Klein y cols. (159) lo mismo que Mishell y cols. (217), han visto que la acción prolongada de contraceptivos

produce aumento de PRL. Shearman y cols.(278) vieron que se producía una amenorrea secundaria después del uso prolongado de anovulatorios. Pero muchas veces esta amenorrea secundaria hiperprolactinémica, se ve acompañada de galactorrea.(Fries y Nillius ,107 y Rowe y cols., 262).

Scott y cols. (274), vieron que la reserva de gonadotropinas se encontraba disminuida. Dericks Tan y cols. (72), hacen un estudio más minucioso de éste fenómeno, produciendo una estimulación pituitaria mediante LH-RH y TRH, siendo un estudio muy semejante al nuestro.

Es Bohnet en 1976 (25), quien empieza a preocuparse de las hiperprolactinemias como causa del ciclo anovulador, siendo los suyos los primeros casos que se describen.

Para Kemmann y cols. (152), la prolactina elevada, se asocia a la depresión de las gonadotropinas produciendo anovulación. Apter y cols. (6), ven que los ciclos anovuladores tienen curvas más altas de PRL y de testosterona.

Ante la prueba de LH-RH y TRH en insuficiencia luteínica, Geller y cols. (115), encuentran que existe unas gonadotropinas bajas y una prolactina alta. En ciclos anovuladores que cursan con hiperprolactinemia Lachelin y

cols. (168) ven que si tienen LH⁺ baja, existe buena respuesta al clomifeno y al LHRH.

Hoy día, el tratamiento con bromocriptina tanto en la insuficiencia luteínica como en el ciclo anovulador, cuya causa es hiperprolactínica, es realmente efectivo, e incluso muchas veces sorprendente; así Del Pozo y cols. (70), en 8 casos de insuficiencia luteínica, con elevación moderada de PRL plasmática, mediante bromocriptina consigue que de ellas 5 queden embarazadas. Floersheim-Sachar y cols. (90) de 12 casos anovuladores, mediante bromocriptina se consigue la ovulación y la menstruación normal, quedando cuatro embarazadas. Sauders y cols. (267), de 15 casos de estériles por fase lútea inadecuada, siendo tratadas durante 4 meses y con una dosis de 3'7 mg. a 15 mg. de bromocriptina, dos quedaron embarazadas. Clemens y cols. (51), han seguido el estudio de 18 mujeres embarazadas, tratadas anteriormente con bromocriptina, siendo la evolución de estas normal.

Polatti y cols. (241), dicen que si se administra bromocriptina del día 15 al 17 del ciclo, se produce ovulación, y si se administra más tarde se corrige la insuficiencia lútea.

Un fenómeno general que se repite en todas nuestras observaciones, es la relación invertida entre los

niveles de prolactina y los niveles de LH. En todos los casos, en los cuales la basal de prolactina está elevada, la basal de LH está disminuida. De la misma manera, en los distintos grupos que hemos estudiado, tanto amenorrea galactorreica, como amenorrea no galactorreica, como insuficiencia progestacional, como ciclo anovulador, también en amenorrea post-píldora y en el ovario poliquístico, en todos ellos, cuando la sobrecarga de TRH provocaba una prolactinemia aumentada, la sobrecarga de LHRH producía una respuesta pobre en LH. Este fenómeno es tan general y tan constante, que debemos pensar que existe siempre una relación invertida entre la prolactina y la LH. Esta es quizá la conclusión más importante de esta Tesis Doctoral, para la cual, no tenemos una respuesta explicativa suficiente.

160

V - C O N C L U S I O N E S
=====

- 1.- La prolactina es una hormona proteica de la adenohipófisis, cuya composición química y propiedades fisiológicas, han sido puestas de manifiesto con toda claridad en estos últimos años.
- 2.- Dicha sustancia, tiene una intervención muy importante, en la regulación de la actividad cíclica de la mujer. De suerte, que se conocen una serie de estados hiperprolactinémicos, que cursan con alteraciones ováricas, con amenorrea y con esterilidad.
- 3.- En el presente trabajo, se han estudiado 85 casos, 7 como grupo control, 23 casos de mujeres con amenorrea secundaria sin galactorrea, 6 casos de amenorrea secundaria con galactorrea, 3 casos de mujeres con amenorrea secundaria con hiperprolactemia muy elevada, pero sin galactorrea, 6 casos de amenorrea secundaria post-pfídora, 16 casos de ovario poliquístico, 12 casos de ciclos anovuladores, y por último, 12 casos de insuficiencia progestacional.
- 4.- Se ha practicado a todos ellos, una prueba de doble sobrecarga con 100 microgramos de LH-RH y 300 microgramos de TRH, y una vez practicada dicha sobrecarga, se han determinado los valores de prolactina, FSH y LH por radioinmunoensayo antes de la prueba y a los

15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos después de la misma.

- 5.- Los resultados obtenidos, permiten afirmar la existencia de una hiperprolactinemia, unas veces hiperprolactinemia basal y otras veces hiperprolactinemia provocada, es decir, aumento de la reserva hipofisaria de prolactina.
- 6.- Hay hiperprolactinemia como era sabido desde antiguo, en los casos de amenorrea-galactorrea. Hemos estudiado SEIS CASOS DE AMENORREA GALACTORREA, y en todos ellos hemos encontrado cifras elevadas o muy elevadas de prolactina, y al mismo tiempo, cifras bajas o muy bajas de LH. Es de destacar que la FSH no se modifica bajo la influencia de hiperprolactinemia.
- 7.- Hemos observado VEINTISEIS CASOS DE AMENORREA SECUNDARIA NO GALACTORREICA, en las que nada hacía sospechar la existencia de una etiología hiperprolactínica, tenían sin embargo, una hiperprolactinemia. Esta hiperprolactinemia era tanto basal, como también provocada por la inyección de TRH, evidenciando así, un aumento de la reserva hipofisaria de PRL. En estos casos llama la atención, que el comportamiento de las gonadotropinas es idéntico al de la amenorrea galactorrea, es decir, que hay una respuesta completamente normal de

la FSH, pero una respuesta disminuida de la LH. Esta última está deprimida con una basal baja, y con unos valores también disminuidos de reserva hipofisaria.

8.- En los SEIS CASOS DE AMENORREA POST-PILDORA, hemos podido comprobar, que existe también una hiperprolactinemia y que al mismo tiempo, la LH está disminuida habiendo un descenso patológico de la LH. Se especula acerca de la posibilidad de que este efecto sea debido a la acción de los estrógenos en la píldora contraceptiva.

9.- Se han estudiado también DIECISEIS CASOS DE OVARIO POLIQUÍSTICO, que han sido divididos en 8 casos de Síndrome Poliquístico Simple, y ocho casos de Síndrome Poliquístico con Hipertecosis e Hirsutismo, en los dos grupos se ha observado una elevación discreta de la prolactina. No hemos encontrado el aumento de la LH, que la mayoría de los autores han descrito, si bien hemos hallado un constante descenso de FSH. No parece haber diferencias esenciales entre los casos de ovario poliquístico simple y los de genunido Stein-Leventhal, unicamente diferencias de grado, es decir, cuantitativas.

10.- Finalmente se han estudiado DOCE CASOS DE INSUFICIENCIA LUTEINICA, y otros DOCE CASOS DE CICLO ANOVULADOR. En la esterilidad por ciclo anovulador e insuficiencia progestacional, cabe distinguir dos formas: una, con buena respuesta ovárica y con gonadotropinas disminuidas, siendo el 66% de los casos, y otra con mala respuesta ovárica y con gonadotropinas aumentadas, constituyendo el 33% restante. En ambos casos, la prolactina parece estar aumentada.

11.- Llama la atención, el hecho de que haya siempre una proporción inversa, entre la prolactina elevada y la LH disminuida. Esto parece ser atribuible a un mecanismo de retracción de la prolactina sobre la dopamina, disminuyendo ésta última, como consecuencia de la hiperprolactinemia. Cabe preguntarse, si la hiperprolactinemia es primitiva, o es la consecuencia de la disminución de la dopamina. De una u otra forma, la dopamina disminuida, dejaría de estimular indirectamente la liberación de LHRH y determinaría por lo tanto, el descenso de ésta última gonadotropina.

Como conclusión práctica de todos estos estudios, se llega a la necesidad de explorar la prolactinemia tanto basal, como provocada, en todos los casos de esterilidad

por ciclo anovulador, de esterilidad por insuficiencia
luteínica o de amenorrea secundaria de distintos oríge-
nes.

VI - B I B L I O G R A F I A
=====

- 1.- ADASHI, E.T.; GASPER, R.F.; FISHMAN, J. & YEN, S.S.C.- "Stimulatory Effect of 2-Hydroxyestradiol on PRL release in Hypogonadal women ". J. Clin. Endocr. & Metab. 51, 413-415 (1980).
- 2.- ADLER, R.A.- " The evaluation of Galactorrhea ". Am.J. Obstet. & Gynecol., 127, 6; 569-571 (1977).
- 3.- ALFREDSON, G.; WIESEL, F.A. & SKETT, P.- " Levels of Chlorpromazine and its Active Metabolites in Rat Brain and the Relationship to Central Monoamine Metabolism and Prolactin Secretion ". Psychopharmacology, 53, 15-18 (1977).
- 4.- AONO, T.; SHIOJI, T.; KINUGASHA, T.; ONISHI, T. & KURACHI, K.- " Clinical and Endocrinological Analyses of Patients with Galactorrhea and Menstrual Disorders due to Sulpiride or Metoclopramide ". J. Clin. Endocr. & Metab., 47, 675-680 (1978) .
- 5.- APOSTOLAKIS, M.- " Prolactin ". Vitamins and Hormones, 26, 197 (1968).
- 6.- APTER, D.; VIINIKKA, A. & VIHKO, R.- " Hormonal Pattern of Adolescent Menstrual Cycles ". J. Clin. Endocr. & Metab. 47, 944-954 (1978).
- 7.- ARCHER, D.F.; JOSIMOVICH, J.B. & MAROON, J.C.- " Chlorpromazine Induced Changes in Serum Prolactin in Women with Oligomenorrhea Amenorrhea and Pituitary Adenoma ". Fertil. &

Steril., 28, 1164-1167 (1977).

- 8.- ARGONZ, J. y DEL CASTILLO, E.B.-" A syndrome characterized by estrogenic insufficiency and decreased urinary gonadotropins ". J. Clin. Endocr., 13, 79 (1953).
- 9.- AUBERT, M.L.; GRUMBACH, S.L. & KAPLAN, S.L.-" The ontogenesis of human fetal hormones ". Journal of Clinical Investigation, 56, 155-164 (1975).
- 10.- BAIRD, D.T. & DAVIDSON, D.W.-" Pituitary-ovarian relationship in polycystic ovary syndrome ". J. Clin. Endocr. & Metab., 45, 798-809 (1977).
- 11.- BARBARINO, A.; MARINIS, I.; MAIRA, G.; MENINI, E. & ANILE, C.-" Serum prolactin response to thyrotropin-releasing-hormone and metoclorpramide in patients with PRL secreting tumors before and after transphenoidal surgery ". J. Clin. Endocr. & Metab., 47, 1148-1151 (1978).
- 12.- BASSI, L.; GUIUSTI, G. & BORIS, L.-" Plasma androgen in hyperprolactinemic amenorrhea ". Clin. Endocr., 6, 5, 10 (1977).
- 13.- BATTÀ, M.; GAGGLIANO Y MARTINI, L.-" Effect of prostaglandins E₁ and E₂ on milk yield in lactating rats ". Proc. Soc. Exper. Biol. and Medic., 146; 1003-1005 (1974).
- 14.- BAUMEN, D.E.; COLLIER, R.J. & TUCKER, H.A.-" Effect of Reserpine or serum prolactin, growth hormone and glucocorticoids in dairy cow ". Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 155, 189, 192 (1977).

- 15.- BEAUMONT, P.J.V.; GELDER, M.G.; FRIESEN, H.G.; HARRIS, G.V.; McKINNON, P.C.R.; MANDELBROTE, B.M. y WILES, D.H.-" Effect of phenothiazines on endocrine function in patients with inappropriate lactation and amenorrhea ". Br. J. Psychiat., 124, 413-419 (1974).
- 16.- BENAKIS, A.; STEFAN, Y.-" Argument in favor of the direct action of psychotropic drugs on hypophysis prolactin and gonadotropic cells ". en Prolactin, 125-134.
- 17.- BERGH, T.; NILLIUS, S.J. & WIDE, L.-" 2-Hyperprolactinemia in amenorrhea- incidence and clinical significance ". Acta Endocrinol., 86, 683-694 (1977).
- 18.- BERGH, T.H.; NILLIUS, J. & WIDE, L.-" Bromocryptine treatment of 42 hyperprolactinemic women with secondary amenorrhea ". Acta Endocrinol., 88, 435-451 (1978).
- 19.- BESSER, G.M. y EDWARDS, C.R.W.-" Galactorrhea ". Brit. Med. J. 2; 280-282 (1972).
- 20.- BENNIE, T.A. y LI, C.H.-" Primary structures of human pituitary growth hormone and sheep lactogenic hormone compared ". Science, N.Y. 168, 1361 (1970).
- 21.- BIRKINSHAW, M. y FALCONER, I.R.-" The localization of prolactin labelled with radioactive iodine in mammary tissue ". J. Endocr., 55, 323-334 (1972).

- 22.- BOARD, J.A.; FIERRO, R.J.; WASSERMAN, A.J. y BHATNAGAR, A.S.-
" Effects of -and -adrenergic blocking agents on se-
rum prolactin levels in women with hyperprolactinemia and
galactorrhea ". Am. J. Obstet. Gynecol., 127; 285-287
(1977).
- 23.- BOHNET, H.G.; DAHLEN, H.G.; SCHNEIDER, H.P.G.-" Hyperprolac-
tinemia and pulsatile LH fluctuation ". Acta Endocrinol.
(Suppl.) 184: 109 (1974).
- 24.- BOHNET, H.G.; DAHLEN, H.G. y SCHNEIDER, H.P.G.-" Influence
of prolactin concentration on the tonic LH release (spi-
king)". Arch. Gynaekol., 219; 592-593 (1975).
- 25.- BOHNET, H.G.; DAHLEN, H.G.; WUTTKE, W. y SCHNEIDER, H.P.G.-
" Hyperprolactinemic anovulatory syndrome ". J. Clin.
Endocrinol. Metab., 42; 132-143 (1976).
- 26.- BOHNET, H.G. & SCHNEIDER, H.P.G.-" Prolactin as a cause of
anovulation " en: Prolactin in Human Reproduction. Págs.
153, 168 P.G. Crosignani and C. Robyn editores. Academic
Press. Nueva York. (1977).
- 27.- BOHNET, H.G.; GOMEZ, F.- & FRIESEN, H.C.-" Prolactin and es-
trogen binding sites in the mammary gland of the lactating
and non-lactating rat ". Endocrinology, 101, 1111-1121
(1977).
- 28.- BOHNET, H.G.; SHIUH, R.P.G.; GRINWICH, G. & FRIESEN, H.G.-" In
vivo effects of antisera to prolactin receptors in the

- female ". Endocrinology, 102, 1957, 1661 (1978).
- 29.- BOOT, L.M.- " Prolactin and mamary gland carcinogenesis. The problem of human prolactin ". International Journal of Cancer, 5, 167 (1970).
- 30.- BOTELLA, J. et al. " Gynecologie ". (París), en prensa (1979).
- 31.- BOTELLA LLUSIA, J.- " The polycystic ovarian syndrome. A reappraisal ". Infertility (New York) 2, 177-133 (1979).
- 32.- BOTELLA LLUSIA, J.- " Hiperprolactinemia, amenorrea secundaria y esterilidad ". Anales de la R. Acad. Nac. Med., 97, 463-484 (1980).
- 33.- BOYD, A.E. & SANCHES FRANCO, F.- " Changes in the prolactin response to TRH during the menstrual cycle of normal women ". J. Clin. Endocr. & Metab., 44, 985-989 (1977).
- 34.- BRESSION, D.; BRANDL, A.M.; MARTRES, M.P.; NOUSBAUM, A.; CESSÉLIN, F.; RACADOT, J. & PEILLON, F.- " Dopaminergic receptors in human prolactin secretion adenomas: A quantitative study ". J. Clin. Endocr. & Metab., 51, 1037-1043 (1980).
- 35.- BRUNET, N.; GOURDJI, D.; MOREAU, M.F. et al.- " Effect of 17 β E-2 on PRL secretion and TRH responsiveness in two rat prolactin continuous cell lines ". Ann. Biol. Anim. Biochim. & Biophys. 17, 413-424 (1977)
- 36.- BRYANT, G.D.; SILER, T.D.; GREENWOOD, F.C.; PASTELLS, J.L.; ROBYN, C. and HUBINOT, P.O.- " Radioimmunoassay of a human

- pituitary prolactin in plasma ". *Hormone* , 1, 139 (1971).
- 37.- BULLOUGH,W.A. y WALLIS,M.-" Biological activity of iodinated PRL ". *I.R.C.S. Med. Science*, 3, 575 (1975).
- 38.- BUVAT,J.; THOMAS,K. & BUVAT-HERBAULT,M.-" Evolution sous sulpiride du LH, FSH et Progesterone plasmatiques chez la femme en periode d'activité génitale. Responsabilité de l'hyperprolactinemia dans les troubles de l'ovulation ". *J. Gynec. Obst. et Biol. Reprod.*, 7, 5-18 (1978).
- 39.- CAMMANI,F.; MASSARA,F. & BELFORTE,L.-" Effect of dopamine of plasma growth hormone ". *J. Clin. Endocr. & Metab.* 44, 467, 573 (1977).
- 40.- CANALES,E.S.; FORSBACH,G.; SORIA,J. y ZARATE,A.-" Infertility due to hyperprolactinemia and its treatment with ergocryptine ". *Fertil. & Steril.*, 27, 11:1335-1336 (1976).
- 41.- CANALES,E.S.; LASSO,P.; SPRIA,J. & ZARATE,A.-" Effects of clomiphene on prolactin secretion and lactation in puerperal women ". *Brit. J. Obst. & Gynaec.*, 84, 758, 759 (1977).
- 42.- CARISON,H.E. y BRIGGS,J.E.-" Studies on the mechanism of prolactin suppression by nickel". 59th Annual Meeting of the U.S. Endocrine Society. Abstracts n° 337, pág. 225 (1977).
- 43.- CARTER,J.N.; TYSON,J.E. & WARNER,G.L.-" Adrenocortical function in hiperprolactinemic women ". *J. Clin. Endocr. & Metab.*, 45, 973, 980 (1977).

- 44.- CASPER,R.F.; RAKOFF,J.S.; QUIGLEY,M.E.; GILLILAN,B.; ALKSNE,J. & YEN, S.S.C.-" Changes in pituitary hormones during and following transphenoidal removal of prolactinomas ". Amer. J. Obst. & Gynec., 136, 518-523 (1980).
- 45.- COHEN,G.H.; DORFMAN,S. & NORWOOD,C.-" Tomographic diagnosis of pituitary microadenomas in Forbes-Albright syndrome (Amenorrhea-Galactorrhea) ". Amer.J. Obst. & Gynec., 130, 822, 825 (1978).
- 46.- CHANG,R.J.; KEYE,W.R.; YOUNG,J.R.-" Detection, evaluation and treatment of pituitary microadenomas in patients with galactorrhea and amenorrhea ". Amer.J. Obst. & Gynec., 128, 356-363 (1977).
- 47.- CHANG,R.J.-" Normal and abnormal prolactin metabolism ". Clin. Obst. & Gynec., 21, 125-137 (1978).
- 48.- CHANG,R.J.; KEYE,W.R.; MONROE,S.E. & JAFFE,T.B.-" Prolactin-secreting pituitary adenomas in women. IV. Pituitary function in amenorrhea associated with normal or abnormal serum prolactin and sella polytomography ". J. Clin. Endocr. & Metab., 51, 830-835 (1980).
- 49.- CHEN,A.; MUELLER,A. y MEITES,J.-" Effects of L-dopa and somatostatin on suckling induced release of PRL and GH ". Endocr.Res.Comm., 1,3; 283-291 (1974).
- 50.- CLEMENS,J.A.; SAWYER,B.D. & CEREMILE,B.-" Further evidence

that serotonin in a neurotransmitter involved in the control of prolactin ". Endocrinology, 100, 692-698 (1977).

- 51.- CLEMENS, M.R.; GOESER, R. & KELLER, E.-" Intrauterine development, placental function and pregnancy outcome after induction of ovulation with bromocriptine ". Arch. Gynak. 225, 91-101 (1978).
- 52.- COHEN, M.P. y GALA, R.R.-" Failure of insulin-induced hypoglycemia to produce rise in serum prolactin ". Am. J. Obstet. & Gynecol., 121, 8; 1103-1106 (1975).
- 53.- CONSTANCE, A.; FELTKAMP, A.; VANDER GUTTEN, A.A. y KWA, H.G.-" Radioimmunoassay of plasma prolactin levels in relation to prolactin synthesis, elimination rate, and its influence on mammary tissue". Workshop Human Prolactin, pág. 4. Abstracts Book. Amsterdam (1975).
- 54.- COPINSCHI, G.; L'HERMITE, M.; VANHAELS, T.L.; LECLERQ, R.; BRUNO, O.D.; GOLDSTEIN, J.; OOMS, H.A. y ROBYN, C.-" Prolactin responde to hypoglycemia ". The Lancet, 946.
- 55.- CORBEY, R.S.; LEQUIN, R.M. & ROLLAND, R.-" Hyperprolactinemia and secondary amenorrhea ", en "Prolactin and Human Reproduction ". pag. 203-215, PG. Crosignani and C. Robyn eds. Acad. Press, N.Y. (1977).
- 56.- CORENBLEUM, B.; PAIRAVAEAU, N. y SCHEWCHUKE, A.B.-" Prolactin hypersecretion and short luteal phase defects". Obst. Gynecol., 47; 486-488 (1976).

- 57.- COSTLOW,M.E. & GALLAGHER,P.E.-" Concanavallin-A, induced alterations in I-125 Labelled prolactin binding ". Biochem. & Biophys. Res. Comm., 77,905-911 (1977).
- 58.- COUSINS,L.M.; HOBEL,C.J.; CHANG,R.J.; OKADA,D.M.; MARSHALL, J.R.-" Serum progesterone and estradiol-17 levels in premature and term labor ". Am.J.Obstet.Gynecol.,127,6; 612-615 (1977).
- 59.- CROSIGNANI,P.G. et al.-" Prolactin and ovulation ", en " The endocrine function of the human ovary ". Págs. 323-331, V.H.T. James, M. Serio and G. Giusti, editores. Academic Press, Nueva York. (1976).
- 60.- CROSIGNANI,P.G.; RESCHINI,E. & PERECCHI,M.-" Pregnancy following methergoline treatment in a patient with hyperprolactinemia ". Brit.J.Obst. & Gynec., 84, 386-388 (1977).
- 61.- DANNIES,P.S.; YENO,P.M.; TASHIJAN,A.H.-" Antiestrogenic compound increase PRL synthesis in clonal strains of the rat". Endocrinology, 104, 1151-1156 (1977).
- 62.- DAWOOD,M.Y. & SAXENA,B.B.-" Circulating pituitary-gonadal hormones in clomiphene induced cycles ". Obst. & Gynec. 52, 445-450 (1978).
- 63.- DE GEZELLE,H.; DHONT,M.; PAREWYCK,W. y THIERY,M.-" Prolactin levels during labor the early post-partum period ". I.R.C.S. Med. Sci., 5; 475 (1977).

- 64.- DELITALA,G.; MASALA,A.; ALAGNA,S. y DE VILLA,L.-" Plasma prolactin response to pyridoxine in the galactorrhea-amenorrhea syndrome ". I.R.C.S. Med. Sci.,3; 525 (1975).
- 65.- DELITALA,G.; MASALA,A. y DE VILLA,L.-" Diurnal variation of serum PRL concentrations in normal adult". I.R.C.S.Med. Sci. 3, 82 (1975).
- 66.- DELITALA,G.; MASALA,A.; ALAGNA,A.; ROVASIO,P.Y.; DE VILLA,L.-" Spontaneous diurnal variations of serum prolactin and PRL response to L-Dopa in man. Effect of ciproheptadine ". I.R.C.S. Med. Sci., 3; 199 (1975).
- 67.- DEL POZO,E.; WYSS,H.; OBOLENSKY,V. & VARGA,L.-" Prolactin induced luteal insufficiency and its treatment with bromocriptine ", en "Ovulation in the human". Págs. 297, 299. P.G. Crosignani and D.R. Mishell editores. Academic Press, Nueva York (1976).
- 68.- DEL POZO, E. et al.- " Bromocryptin (CB-154) in the treatment of anovulatory syndrome ". Fertil. & Steril. 26, 111, 116 (1975).
- 69.- DEL POZO, E. et al.-" Pituitary and ovarian response patterns to stimulation in the postpartum and in galactohhrea-amenorrhea ". Obst. & Gynec., 46, 539-543 (1975).
- 70.- DEL POZO,E.; WYSS,H.; TOLIS,G.; ALCANIZ,J.; CAMPANA,A. & NAFTOLIN,F.-" Prolactin and deficient luteal function ". Obst. & Gynec., 53, 282-286 (1979).

- 71.- DELVOYE, P.; TAUBERT, H.D.; JURGENSEN, O.-" Influence of circulation PRL increased by a psychotropic drug on gonatrophin and progesterone secretion ". Acta Endocrinol. (Suppl) 184:110 (1974).
- 72.- DERICKS TAN, J.S.E.; EBELEIN, L.; STREB, G. & TAUBERT, H.D.-
" The effect of oral contraceptives and of bromocryptine U₁ pituitary stimulation by LH RH and TRH ". Contraception, 17, 79-86 (1978).
- 73.- DEUTSCH, S.; KRUMHOLZ, B. & BENJAMIN, I.-" The utility and selection of laboratory tests in the diagnosis of the polycystic ovary syndrome ". J. Reprod. Med., 20, 275-282 (1978).
- 74.- DE VANE, G.W.; SILER, T.M. y YEN, S.S.C.-" Functional delineation of hyperprolactinemia and galactorrhea ". Gynecol. Investig. 5, 1; 49 (1974).
- 75.- DE VOE, W.F.; RAMIREZ, V.D. y McCANN, S.M.-" Induction of mammary secretion by hypothalamic lesions in male rats ". Endocr., 78, 158-164 (1966).
- 76.- DI ZEREGA, G.; KLETZKY, O.A. & MISHELL, D.R.-" Diagnosis of sheehans syndrome using a sequential pituitary stimulation test ". Amer.J.Obst. & Gynec., 132, 348-353 (1978).
- 77.- DOMINGUEZ, J.N.; RICHMOND, I.L. & WILSON, C.B.-" Results of surgery in 114 patients with prolactin secreting pituitary tumors". Amer.J.Obst. & Gynec. 137, 102-108 (1980).

- 78.- DUCCHI,D.; SANTOGOSTINO,A.; GIL-AD,I.; FERRI,S.; MULLER, E.-" Leu-Enkephalir-stimulated growth hormone and prolactin release in the rat; comparison with the effect of morphyne ". Life Sciences, 20; 2041-2046 (1977).
- 79.- DUELLO,T.M. & HALMI,N.S.-" Ultrastructural immunocytochemical localization of growth hormone and prolactin in human pituitaries ". J. Clin. Obst. & Gynec., 49,189-196 (1979).
- 80.- EHARA,Y.; YEN,S.S.C. & SILER,T.M.-" Serum prolactin levels during puberty ". American Journal of Obstetrics and Gynecology. 121, 995-997 (1975).
- 81.- EHARA,Y.; SILER,T.M. & YEN,S.S.C.-" Effects of large doses of estrogen on prolactin ". Amer.J. Obst. & Gynec., 125, 455-458 (1976).
- 82.- ENJALBERT,A.; RUMBERG,M.; FIORE,L. & KORDON,C.-" Dopamine GABA,PIF et regulation de la secretion de prolactine in vivo chez le rat ". Ann. d'Endocr., 39, 237-238 (1978).
- 83.- ESTERMAN,P.O.; WIDE,L.-" The plasma prolactin levels in man during prolongation of darkness in the morning ".Acta Endocrinol. 78; 675-682 (1975).
- 84.- FABER,J.; HAGEN,C.; KIRKEGAARD,C.; BIRK-LAURIDSEN,V. y MULLER,S.E.-" Lack of effects of L-Tryptophan on basal and stimulated TSH and prolactin levels". Psychoneuroen-

ocrinology, 2, 4; 413 (1978).

- 85.- FAGLIA, G. et al.- " Functional studies in hyperprolactinaemic state " en "Prolactin and Human Reproduction ". Pag. 225, 238. P.G. Crosignani and C. Robyn editores. Academic Press, Nueva York (1977).
- 86.- FALCONER, I.R.- " The distribution of ¹³¹I labelled prolactin rabbit mammary tissue after intravenous or intraductal injection ". J. Endocr. 53, VIII-IX (1972).
- 87.- FARQUAR, M.G.; REID, J.J. & DANIELL, L.W.- " Characterization of prolactin granules in the rat hypophysis ". Endocrinology, 102, 297-299 (1978).
- 88.- FAURE, N.; DUSSAULT, J.H.; NADEAU, A.; SZOTS, F.; GUYDA, H. y LABRIE, F.- " Effect of somatostatin on TSH, PRL, GH and insulin responses to TRH and arginine in healthy, hypothyroid and acromegalic subjects ". The Canadian Med. Ass. J. 117, 5; 478-483 (1977).
- 89.- FINN, J.E. y MOUNT, L.A.- " Galactorrhea in males with tumors in the region of the pituitary gland". J. Neurosurg. 35, 723-727 (1971).
- 90.- FLOERSHEIM-SACHAR, Y. & KELLER, P.J.- " Treatment of hyperprolactinemic anovulation syndrome ". Fertil. & Steril. 28, 1158-1163 (1977).
- 91.- FONZO, D.; ANGELI, A.; SIVIERI, R.; ANDRIOLOG, S.; FRAJRIA, R. & CERESA, F.- " Hyperprolactinemia in girls with idiopa-

- thic precocious puberty treated with cyproterone acetate". J. Clin. Endocr. & Metab., 45, 164-168 (1977).
- 92.- FORBES, A.P.; HENNEMAN, P.H.; GRISWOLD, G.C. y ALBRICHT, F.- " Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH: comparison with acromegaly and normal lactation ". J. Clin. Endocr., 14, 265 (1954).
- 93.- FORSBACH, G. et al.- " Gonadotropic responsiveness to clomiphene ". Obst. & Gynec., 50, 139 (1977).
- 94.- FORSYTH, J.A.- " Prolactin and placental lactogens ". Hormones in blood (editado por G.H. Gray y A.L. Bacharach) 2^a edición. Vol. 1, pág. 233, Academic Press. London (1967).
- 95.- FORSYTH, J.A.- " The role of primate prolactins and placental lactogens in lactogenesis ". Lactogenesis: the initiation of milk secretion at parturition . (Editado por M. Reynolds y S.J. Folley). Pág. 195, University of Pennsylvania Press (1969).
- 96.- FORSYTH, J.A. y FOLLEY, S.J.- " Prolactin and growth hormone in man and other mammals ". Ovoimplantation, Human Gonadotropins and prolactin (editado por P.O. Hubinont, F. Leroy, C. Robyn and C. Leleux). Pág. 266, Karger. Basel (1970).
- 97.- FORSHYT, I.A. y MYRES, R.P.- " Human prolactin; evidence obtained by the bioassay of human plasma ". J. Endocr., 51, 157-168 (1971).

- 98.- FRANKS,S. et al. " Incidence and signifcation of hyperprolactinemia in women with amenorrhea ". Clin. Endocr. (Oxford) 4, 597-601 (1975)..
- 99.- FRANKS,S.; JACOBS,H.S. & HULL,M.G.R.-" Management of hyperprolactinemic amenorrhea ". Brit. J. Obst. & Gynec., 84, 241-253 (1977).
- 100.- FRANKS,S. & JACOBS,H.S.-" Characterization and management of hyperprolactinemic amenorrhea ", en "Prolactin in human Reproduction ". Págs. 245, 258. P.G. Crosignani y C. Robyn editores. Academic Press, Nueva York (1977).
- 101.- FRANKS,S.; NABARRO,J.D.N. & JACOBS,H.S.-" Prevalence and presentation of hyperprolactinemia in patients with functionless pituitary tumors ". Lancet, 1, 778-780 (1977).
- 102.- FRANTZ,A.G.; KLEIMBERG,D.L. y NOEL,G.L.-" Studies on prolactin in man ". Recent Progress in Hormone Research (G. Picus, editor). Vol. 28, pág. 527-573 . Academic Press, N.Y. (1972).
- 103.- FRANTZ,A.G. y SVH,H.K.-" L-Dopa, and the control of prolactin secretion ". Advances in Neurology, 5; 447-455 (1974).
- 104.- FRANTZ,A.G. y KLEIMBERG, -" Prolactin: evidence that it is a separate molecule from growth hormone in human blood ". Science, 170, 745-749 (1970).

- 105.- FRASER,W.M. y BLACKARD,W.G.-" The effect of lipids on prolactin and growth hormone secretion ". Horm. and Metab. Res., 9, 5: 347-40 (1977).
- 106.- FREEMAN,R.; LEV-GUR,M.; BOYAR.; SCHULMAN,H.-" Studies of maternal plasma prolactin and amniotic fluid prolactin. Effects of chlorpromazine and prostaglandins F-2 alpha". Obstet. Gynecol., 47; 282-286 (1976).
- 107.- FRIES,H. & NILLUIS,S.J.-" The appearance of amenorrhea-galactorrhea syndrome in women takeing oral contraceptive ". Acta Psychiat. Med., 273, 897-902 (1973).
- 108.- FRIESEN,H.C.; BALANGER,H.; GUYDA,H. y HWANG,P.- " The synthesis and secretion of placental lactogen and pituitary prolactin ". Ciba Foundation Symposium on Lactogenic Hormones. G.E.W. Wolstenholme Editores. pág. 83-103, Churchill,London (1972).
- 109.- FRIESEN,H.G.; WEBSTER,B.R.; HWANG,P.; GUYDA,H.; MUNRO, R.Z. y READ,L.-" Prolactin synthesis and secretion in a patient with the Forber-Allbright syndrome ". J. Clin. Endocr., 34,1: 192-199 (1972).
- 110.- FRIESEN,H.; GUYDA,H.; TYSON,J. & MYERS,R.-" A radioimmunoassay for human prolactin ". In Prolactin and Carcinogenesis (Ed.) Boyns. A.R. & Griffiths, K.pp. 64-97. Proceedings of the 4th Tenovus Worskhop. Cardiff, Wales: Alpha Omega Alpha Publications (1972).

- 111.- GALA,R.R.; VAN DE WALLE,C.; HOFFMAN,W.H.; LAWSON,D.M.; PIEPER,D.R. y SUBRAMANIAN,M.G.-" Lack of a circannual cycle of daytime serum prolactin in man and monkeys ". Acta Endocrinol., 86, 2; 257-263 (1977).
- 112.- GARNER,P.E.; AUBERT,M.L.; KAPLAN,T,S.L. & GRUMBACH,M.M.- Heterogeneity of plasma and pituitary prolactin in man ". J. Clin. Endocr. & Metab., 47, 1275-1281 (1978).
- 113.- GARRIDO,R.; NOVO,A.; BOTELLA,J.-" Le test séquentiel clomifène-LHRH en cas de stérilité due a un cycle anovulatoire ". J. Gyn. Obst. Biol. Repr. , 8,6; 505-510 .Paris (1979).
- 114.- GAZAREK,F.; TALAS,M.; FINGEROVA,H. y KRIKAL, Z.-" Prolactin in the blood serum during physiological and pathological gravidity ". Cesk. Gynecol., 40; 39-40 (1975).
- 115.- GELLER,S.; GRENIER,J.; NAHOULT,K. & SCHOLLER,R.-" Insuffisance luteale et mastopathies benignes: Etude a la lumiere de l'Epreuve combinée LH-RH-TRH ". Ann. d'Endocrinol., 40, 45-56 (1979).
- 116.- GIL-AD,I.; ZAMBOTTI,F.; CARRUBA,M.; VICENTINI,L. y MÜLLER, E.E.-" Stimulatory role for brain serotonin (5HT) system on PRL secretion in the rat ". Inter. Sympos. on Growth Hormone and Related Peptides. Milano, 17-20/9/75. Abstracts Book (1975).

- 117.- GODDMAN,G.T. & LAWSON,D.M.-" The influence of long term estrogen treatment on plasma prolactin levels induced by ether anesthesia in ovariectomized rats ". *Experientia*, 33, 536-7 (1977).
- 118.- GOLDFARB,A.F.-" Polycystic ovarian disease, clinical considerations ". *J. Reprod. Med.*, 18, 13-138 (1977).
- 119.- GREENWOOD,F.C.-" Growth hormone ". *Hormones in blood* . (editado por G.H. Gray y A.L. Bacharach). 2^a edicion, Vol. 1, pág. 195. Academic Press, London (1967).
- 120.- GREENWOOD,F.C.; LINO,C.G.; BRYANT,G.D.-" Current Radioimmunoassays for human prolactin: a critical apraisal ". *Human Prolactin*. Pasteels, J.L. y Robyn, C. Editores. pág. 82-89. Excerpta Medica. Amsterdam. American Elsevier Publishing Company, Inc. New York (1973).
- 121.- GEVAERT,F.; KENNER,F.; RENTER,A. & FRANCHIMONT,P.-" Homologous radioimmunoassay for h. PRL ". *J. Nuc. Med. and Bio.* 3: 21-28 (1976).
- 122.- GUIST,G. et al.-" Effects of prolactin on the human adrenal cortex. Plasma DHE-SO4 in women affected by prolactinemic amenorrhea ", en " *Prolactin in Human Reproduction* ". Pags. 239, 244. P.G. Crosignani and C. Robyn, editores. Academic Press. Nueva York (1977).
- 123.- GUYDA,H.L. & FRIESEN,H.G.-" Serum prolactin levels in humans from birth to adult life". *Pediatric Research*,7,534-540 (1975).

- 124.- GUYDA, H.J. y FRIESEN, H.G.-" The separation of monkey prolactin from the monkey growth hormone by affinity chromatography ". Biochem. Biophys. Res. Comm., 42, 1068-1075 (1971).
- 125.- HALL, T.R.; ADVIS, J.P.; SMITH, A.F. y MEITES, J.-" Stimulation of prolactin release by morphine and enkephalis ". I.R.C.S. Med. Sci. 4; 559 (1976).
- 126.- HARSOULIS, P.J.; MARSHALL, J.; KUKU, S.F. et al.-" Combined test for assessment of anterior pituitary function ". Brit. Med. Journ. 4, 326-329 (1975).
- 127.- HAYEK, A. y CRAFT, J.D.-" L-Dopa and pituitary hormone secretion ". J.C.E. & Metabolism, 34; 764-768 (1972).
- 128.- HART, I.C.-" Effect of 2-Bromo-Alpha-Ergocryptine on milk yield and the level of prolactin and growth hormone in the blood of milking goat ". J.Endocr: 57, 179-185 (1973).
- 129.- HART, I.C. & LINZELL, J.L.-" An analysis of specific stimuli causing the release of prolactin and growth hormone at milking on the goat ". J. Endocr., 72, 163-171 (1977).
- 130.- HEALY, D.L. & BURGER, H.G.-" Increased prolactin and thyrotropin secretion following oral metoclopramide: dose response relationships ". Clin. Endocr., 7, 191-201 (1977).
- 131.- HEALY, D.L. & BURGER, H.G.-" Sustained elevation of serum PRL by metoclopramide: A clinical model of idiopathic Hyperprolactinemia". J.Clin.Endocr. & Metab. 46, 709-714 (1978).

- 132.- HERBERT,D.C.; ISHIKAWA,H.; RENNELS,E.G.-" Evidence of the autorregulation of hormone secretion by prolactin ". Endocrinology, 104, 97-100 (1979).
- 133.- HIRVONEN,E.; RANTA,T.; SEEPPALA,M.-" Prolactin suppression stimulates clomiphene response siveness ". Internat. J. Fertil., 21, 255-257 (1976).
- 134.- HORROBIN,D.F.; MANKU,M.S.; MTABAJI,J.P. y NASSAR,B.A.-
" Action of lithium on the responses of the rat superior mesenteric vascular bed to noradrenaline and Prolactin ". I.R.C.S. Med. Sci., 3; 284 (1975).
- 135.- HULL,M.E.R.; MURRAY,M.A.F.; LIEBERMAN,B.; JACOBS,H.S.-
" Female hypogonadism: therapy orientated diagnosis of secondary amenorrhea ". en " The Endocrine Function of the Human Ovary ". págs. 245, 259. V.T.H. James, M. Serio and G. Giusti Editores. Academic Press, Nueva York (1976).
- 136.- HWANG,P.; GUYDA,H. y FRIESEN,H.-" Purification of human prolactin ". J. Biol. Chem. 247, 1955-1958 (1972).
- 137.- ILLINGWOETH,D.V. y PERRY,J.S.-" The effect of hypophysis stalk section on the corpus luteum of the guinea pig". J. Endocr., 50, 615-635 (1971).
- 138.- ISAACS,A.J.; LESLIE,D.; GOMEZ,J.; RAGGAT,P.R.-" Prolactin and anorexia nervosa ". Brit. Med. J. 2, 521 (1977).
- 139.- JACOB,L.S.; MENDELSON,W.B.; RUBIN,R.T.; BAUMAN,J.E.- " Failure of nocturnal PAL suppression by methirsergide to

entrait changes in testosterone in normal men ". J. Clin. Endoc. Metab., 46, 561-566 (1978).

140.- JACOBI, J.; LLOYD, M.M.; MENRS, J.D. -" Onset of estrogen induced prolactin secretion and DNA synthesis by the rat pituitary gland ". J. of Endocr., 72, 35-41 (1977).

141.- JACOBS, L.S.; DAUGHADAY, W.H. -" Pathophysiology and control of prolactin secretion in patients with pituitary and hypothalamic disease ". en " Human Prolactin". pags. 189, 199. J.L. Pasteels and C. Robyn editores, Excerpta Medica American Elsevier, Amsterdam, New York. (1973).

142.- JACOBS, H.S.; FRANKS, S.; MURRAY, M.A.F.; HULL, M.G.R.; STEELE, S.J. y NABARRO, J.D.N. -" Clinical and endocrine features of hyperprolactinemia ". Clin. Endocr., 5; 439-454 (1976).

143.- JAFFE, R.B. & KEYE, W.R. -" Estradiol augmentation of pituitary responsiveness to gonadotropin releasing hormone in women ". J. Clin. Endocr. & Metab. 39, 850 (1974).

144.- JAQUET, P.; GRISOLI, F.; GUIBOT, M.; LISSITZKY, J.C. & CARAYON, J.P. -" Prolactin secreting tumours, endocrine status before and after surgery in 33 women ". J. Clin. Endocr. & Metab., 46, 459-466 (1978).

145.- JIMENEZ, A.E.; VOOGT, J.L.; CARR, L.A. -" Plasma luteinizing hormone levels and hypothalamic catecholamine synthesis in steroid treated ovariectomized rats". Neuroendocrinology, 23, 341-351 (1977).

- 146.- JIMENEZ,A.L.; VOOGT,J.L.; CARR,L.A.-" L-Dopa as an inhibitor of prolactin release ". Endocrinology, 102, 166-171 (1978).
- 147.- JUDD,S.J.; RAKOFF,J.S.; YEN,S.S.C.-" Inhibition of gonatropin and prolactin release by dopamine: Effect of endogenous estradiol level ". J. Clin. Endocr. Metab., 47, 494-498 (1978).
- 148.- JUDD,H.L.-" Endocrinology of polycystic ovarian disease". Clin. Obst. & Gynec., 21, 99-114 (1978).
- 149.- KAPEN,S.; BOYAR,R.; FREEMAN,R.; FRANTZ,A.G.; HELLMAN,L. y WEITZMAN,D.E.-" Twenty-four-hour secretory patterns of gonadotropins and prolactin in a case of Chiari-Frommel syndrome ". J.C.E. & M. 40, 2; 234-239 (1975).
- 150.- KATO,T.; NAKI,M.; IMURA,A.; CHIHARA,M. y ORGO,A.-" Effctcs of 5-hydroxitriptophan (5-7-T) on plasma prolactin levels in man ". J. Clin. Endocr. Metab., 38, 4; 695 (1974).
- 151.- KAWAGUCHI,K.-" Human growth hormone and prolactin during pregnancy ". Folia Endocrinol. Jpn. 51; 548-555 (1975).
- 152.- KENNMANN,E.; GEMZELL,C.A.; BEINERT,C.; BEILING,B. & JONES, J.R.-" Plasma prolactin changes during the administration of human menopausal gonadotropins in anovulatory women". Amer. J. Obst. Gynec., 129, 145-151 (1977).
- 153.- KERDELHUE,B.; INGLOIS,Y. & VALENS,M.-" Les androgenes et la secretion du LHRH des gonadotropines et de la prolactine

- sur la ratte ". Ann. Biol. Anim. Biochim. et Biophys.,
17, 455-358 (1977).
- 154.- KEYE,W.R.; HO YUEN,B. & JAFFE,R.B.-" New concepts in the
physiology of the menstrual cycle ". Clin. Endocr. Metab.
2, 451 (1973).
- 155.- KEYE,W.R.; CHANG,R.J.; MONROE,S.E.; WILSON,C.B. & JAFFE,
R.B.-" Prolactin secreting pituitary adenomas ". Amer.
J. Obst. & Gynec., 134, 360-365 (1979).
- 156.- KLEIMBERG,D.L. y FRANTZ,A.G.-" A sensitive "in vitro"
assay for prolactin ". 51° Meeting of Endocrine Society,
New York, pag. 46. (Abstracts book) (1969).
- 157.- KLEIMBERG,D.; NOEL,G.L. y FRANTZ,A.G.-" Chlorpromazine
stimulation and L-Dopa suppression of plasma prolactin
in man ". J.C.E. & Metab. 33; 873-6 (1971).
- 158.- KLEINBERG,D.L.; NOEL,G.L. y FRANTZ,A.G.-" Galactorrhea:
A study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors".
New England J. Med. 296, 589-600 (1977).
- 159.- KLEIN,T.A. & MISHEL,D.R.-" Gonadotropin, prolactin and
steroid hormone levels after discontinuation of oral con-
traceptives ". Amer.J.Obst. & Gynec., 127, 585-589 (1977).
- 160.- KLETZKY,O.A.; DAVAJAN,V.; MISHELL,D.H. et al.-" A sequen-
tial pituitary stimulation test in normal subjects and in
patients with amenorrhea-galactorrhea ". J. Clin. Endocr.
& Metab., 45, 631-640 (1977).

- 161.- KNAB,D.R.-" Estrogen and endometrial carcinoma ". Obst. & Gynec. Survey, 32, 267-281 (1977).
- 162.- KONINCKX,P.-" Stress hyperprolactinemia in clinical practice ". The Lancet, 8058; 273 (1978).
- 163.- KRAGT,C.L.-" Effects of prostaglandin E₂, estradiol-cypionate and LH-RH, on FSH, LH and PRL release from the rat pituitary ". I.R.C.S. Med. Sci. 2; 1650 (1974).
- 164.- LACHELIN,G.C.L.; LEBLANC,H. y YEN,S.S.C.-" The inhibitory effect of dopamine agonists on LH release in women ". J. C.E. & Metab. 44, 4; 728-732 (1977).
- 165.- LACHELIN,G.C.L.; ABU FADIL,S. * TEN,S.S.C.-" Functional delineation of hyperprolactinemic amenorrhea". J. Clin. Endocr. & Metab., 44, 1165-1174 (1977).
- 166.- LACHELIN, G.C.L.; ABDUL FADIL,S. & YEN ,S.S.C.-J. Clin. Endocrinol. 44, 718-721 (1979).
- 167.- LACHELIN,G.C.L.; YEN,S.S.C.-" Biphasic change in pituitary capacity induced by estrogens in hypogonadal women ". J. Clin. Endocr. & Metab., 46, 369-375 (1978).
- 168.- LACHELIN,G.C.L; and YEN,S.S.C.-" Hypothalamic chronic anovulation ". Amer. J. Obst. & Gynec. 130, 825-831 (1978).
- 169.- LACHELIN,G.C.L.; BARNETT,M.; HOPPER,B.R.; BRINK,G. & YEN, S.S.C.-" Adrenal function in normal women and women with

the polycystic ovarian syndrome ". J. Clin. Endocr. 49, 892-898 (1979).

- 170.- LAMBERTS, S.W.J.; BIRKENHAUSER, J.C. & KWA, H.G.-" Basal and TRH stimulated prolactin in patients with pituitary tumours ". Clin. Endocrinology (Oxford) 5, 709-711 (1976).
- 171.- LAMBERT, S.W. & MAC LEOD, R.M.-" Effects of cyproheptadine on prolactin synthesis and release by normal and suppressed pituitary glands and dispersed pituitary tumour cells". Endocrinology, 103, 1710-1717 (1978).
- 172.- LANCRAJAN, I.; DEL POZO, E.; PICCIOLINI, P.; D'ANTONA, M. y GENAZZANI, A.R.-" Effect of two serotonin antagonists on prolactin release induced by breast stimulation in postpartum women ". Hormone Research (en prensa).
- 173.- LANCRAJAN, J.; DEL POZO, E. y OHNHAUS, E.- " Inhibitory effect of guanfanice, a central d-adrenoceptor agonist, on prolactin secretion stimulated by insulin-induced hypoglycemia ". J. Clin. Endocrinol. Metab. (en prensa).
- 174.- LANCRAJAN, I.; WIRZ-JUSTICE, A.; PUHRINGER, W. y DEL POZO, E.-" Effect of 1-5-hydroxytryptophan infusion on growth hormone and prolactin secretion in man ". J. Clin. Endocrinol. Metab., 45, 3; 588-93 (1977).
- 175.- LANGER, G.; FERIN, M. & SACHARD, E.J.-" Effects of haloperidol and L-dopa on plasma prolactin in the Stalk-Sectioned and intact monkey". Endocrinology, 102, 367-370 (1978).

- 176.- LASLEY,B.L.; WANG,C.W. & YEN,S.S.C.-" The effect of estrogen and progesterone on the functional capacity of the gonadotrophs ". J. Clin. Endocr. & Metab.,41, 820 (1975).
- 177.- LEBLANC,H. & YEN,S.S.C.-" The effect of L-Dopa and chlorpromazine on prolactin and growth hormone secretion in normal women ". Am.J. Obstet. & Gynecol.,128;162 (1976).
- 178.- LEMARCHAND-BERAUD,T.; REYMOND,M.; BERTHIER,G. & REY,I.- " Effects of estrogens on prolactin and TSH secretion in women ", en " Prolactin and Human Reproduction ". pags. 135, 142. P.G. Crosignani and C. Robyn editores. Academic Press. Nueva York (1977).
- 179.- LEONARDELLI,J.-" Modification des neurones hypothalamiques e LH-RH après injection intraventriculaire de prolactine chez le cobaye ". Ann. d'Endocrinol.,38, 235-242 (1977).
- 180.- LEWINSKI,A.-" Influence of dopamine and TRH on the colume of nuclei of prolactin in rat adenohypophysis in vitro". Endocrinologie, 69, 217-221 (1977).
- 181.- LEWIS,U.J.-" Human prolactin ". (editado: J.L. Pasteels, y C. Robyn). Excerpta Medica, I.C.S. 308, Amsterdam. pág. 38 (1973).
- 182.- LEWIS,V.I.; SINCH,R.N.P. y SEAVEY,B.K.-" Human prolactin: Isolation and some properties".Biochem.Biophys. Res.

Commun. 44, 1169-1176 (1971).

- 183.- L'HERMITTE, M.; CAUFRIEZ, A. & ROBYN, C. - " Pathophysiology of human prolactin secretion with special reference to prolactin secreting adenomas and isolated galactorrhea" en "Prolactin in Human Reproduction ". págs. 179, 202. P. G. Crosignani and C. Robyn editores. Academic Press, Nueva York (1977).
- 184.- L'HERMITE, M.; COFINSCHI, G.; GOLDSTEIN, J.; VAN HAELEST, L.; LECLERCO, R.; BRUNO, O. D. - " Prolactin release after injection of TRH in man". The Lancet 8 de abril, 1972. pág. 736-765 (1972).
- 185.- LI, C. H. - " Comparative Chemistry of lactogenic hormones". General and Comparative Endocrinology. suppl. 2, 1 (1969).
- 186.- LIBERTUM, C. y McCANN, S. M. - " The effect of amino-oxy-acetic and other aminoacids on plasma prolactin in the rat ". I.R.C.S. Med. Sci., 4, 374 (1976).
- 187.- LONDON, D. R.; GLASS, M. R.; SHAW, F. R.; BUTT, W. R.; LOGAN-EDWARDS, R. - " Prolactin and human reproduction ". pag. 119. P. G. Crosignani and Robyn editores. Academic Press, Nueva York (1977).
- 188.- LONDON, D. R.; GLASS, M. R.; SHAW, R. W.; BUTT, W. R. & LOGAN-EDWARDS, R. - " The modulation by ovarian hormones of gonadotropin release in hyperprolactinemic women ", en "Prolactin in Human Reproduction". págs. 119, 124. P. G. Crosignani and C. Robyn, eds. Academic Press, N. Y. (1977).

- 189.- LOPEZ DEL CAMPO, G.- Tesis Doctoral. pág. 240-246. Madrid (1978).
- 190.- LUNDBERG, O.; DRETTNER, B.; HERMINGSON, A.; STENKVIST, B. y WIDE, L.- "The invasive pituitary microadenoma". Arch. Neurol., 34; 742-749 (1977).
- 191.- LYONS, W.R. & DIXON, J.S.- "The physiology and chemistry of the mammotropic hormone " en "The Pituitary Gland". G.W. Harris and B.T. Donovan eds. Vol. 1. págs. 527, 581. Butterworths. Londres (1966).
- 192.- LLOYD, S.J.; JOSIMOVICH, J.B. & ARCHER, D.F.- "Amenorrhea and galactorrhea: Results of therapy with 2-Bromo-alpha-ergocryptine ". Amer.J.Obst. & Gynec. 122, 85-89 (1975).
- 193.- Mac GREGOR, C.; MALDONADO, D.; CANALES, E.S.; SORIA, J. & ZARATE, A.- "Prolactin responsiveness to TRH in amenorrheic women with and without galactorrhea ". Acta Obst.Scand. 56, 333-336 (1977).
- 194.- Mac INAOE, J.H. y TURKINGTON, R.W.- "Stimulation of human PRL secretion by intravenous infusion of L-tryptophan". J. Clin. Invest. 52; 1972-1978 (1973).
- 195.- MAHUAN, K.K.; COLE, E.N. y HORROBIN, D.F.- "Interrelationship between prolactin response and type of surgery ". I.R.C.S. Med. Sci., 3; 455 (1975).
- 196.- MALARKEY, W.B.; JACOBS, L.S. y DAUGHADAY, W.H.- "Levodopa suppression of prolactin in non-puerperal galactorrhea".

N. Engl. J. Med. 285; 1160 (1971).

- 197.- MALARKEY, W.B. - " Non-puerperal lactation and normal prolactin". J.C.E. & M. 40, 2; 198-204 (1975).
- 198.- MALTZ, B.L.; BUCKMAN, M.T. & PEAKE, G.T. - " Studies on autoregulation of prolactin secretion from perfused rat pituitary glands in the basal and thyrotropic-releasing-hormone-stimulated cases". Endocrinology, 103, 480-485 (1978).
- 199.- MANCINI, A.; GUITEMAN, A. & APARICIO, N.J. et al. - " Respuesta hipofisaria a la LHRH en casos de ovario poliquístico ". obst. Gin. Lat. Amer., 35, 29-33 (1977).
- 200.- MANNI, A.; CHAMBERS, M.J. & PEARSON, O.H. - " Prolactin induces its own receptors in rat liver ". Endocrinology, 103 2168-2171 (1968).
- 201.- MARCH, C.M.; MISHELL, D.R.; KLETZKY, O.A.; ISRAEL, R.; DAVAJAN, V. & NAKAMURA, R.M. - " Galactorrhea and pituitary tumors in post-pill and not post-pill secondary amenorrhea" Amer.J.Obst. & Gynec. 134, 45-48 (1979).
- 202.- MARSH, J.M.; LE MAIRE, W.C. - " Cyclic-AMP accumulation and steroidogenesis in the human corpus luteum: effect of gonatotropins and prostaglandins ". J.Clin.Endocr.Metab. 38, 99-106 (1974).
- 203.- MARCH, C.M.; KLETZKY, O.A. & DAVAJAN, V. - " Clinical response to CB-154 and the pituitary response to TRH and LHRH

- in patients with amenorrhea-galactorrhea ". Fertil. & Steril. 28, 521-525 (1977).
- 204.- MARRS,R.P.; BERTOLLI,S.J. & KLETZKY,O.A.-" The use of TRH in distinguishing prolactin-secreting pituitary adenoma ". Amer.J.Obst. & Gynec. 138, 620-625 (1980).
- 205.- MARRS,R.P.; KLETZKY,O.; TEAL,J.; DAVAJAN,V.; MARCH,C. & MISHEL,D.R.-" Comparison of serum prolactin, plain radiography and hypocyctoidal tomography of the sella turcica in patients with galactorrhea ". Amer.J.Obst. & Gynec., 135, 460-469 (1979).
- 206.- MARTIN,A.; LAL,A.; TOLIS,G. y FRIESEN,H.G.-" Inhibition by apomorphine of prolactin secretion in patients with elevated serum prolactin ". J. Clin. Endocrinol. Metab. 39,1; 180 (1974).
- 207.- MAURER,R.A. & GORSKI,J.-" Effects of estradiol-17-beta and pimocid on prolactin synthesis in female and male rat". Endocrinology, 101, 76-84 (1977).
- 208.- Mc LEOD,M.M. y LEHMEYER,J.E.-" Studies on the mechanism of the dopamine-mediated inhibition of prolactin secretion ". Endocr. 94, 1077-1085 (1974).
- 209.- Mc LEOD,M.M.; KIMURA, LOGIN.-" Inhibition of prolactin secretion by dopamine and ET-495". International Symposium on GH and related Peptides. Abstracts Book.Milano, (1975).

- 210.- Mc LEOD,A.M. and ROBYN,C.-" Mechanism of increased PRL injection by sulpiride ". J. of Endocrinol , 71, 273-277 (1977).
- 211.- Mc NATTY,K.P.; SAWERS,R.S.; Mc NEILLY,A.S.-" A possible role for PRL in control of steroid secretion by the human graafian follicle ". Nature, 250:653 (1974).
- 212.- Mc NATTY,K.P.; Mc NELLY,A.S. & SAWERS,R.S.-" Prolactin and progesterone secretion by human granulosa cells in vitro", en "Prolactin in Human Reproduction ". págs. 109, 117.P.G. Crosignani and C. Robyn, eds. Academic Press. Nueva York (1977).
- 213.- MEITES,J.-" Hypothalamic control of prolactin secretion" Lactogenic Hormones (G.E.W. Wolstenholme y J. Knight). Churchill, Livingstone (1972).
- 214.- MIDGLEY,A.R.-" Radioimmunoassay: a method for human chorionic gonadotropts and human luteinizing hormones ". Endocrinology, 79, 10-18 (1966).
- 215.- MIDGLEY,A.R.-" Radioimmunoassay for human follicle stimulating hormone ". J. Clin. Endcr. Metab. 27, 295-299 (1967).
- 216.- MIELKE,D.H.; GALLANT,D.M. & KESSLER,D.-" An evaluation of an unique antipsychotic agent sulpiride: Effect on serum prolactin and growth hormone levels ". Amer.J. Psychiatr., 134, 1371-1375 (1977).

- 217.- MISHELL,D.R.; KLETZKY,D.C.; BRENNER,P.F.; ROIS, & NICOLLOFF, J.-" The effect of contraceptive steroid on hypothalamic- pituitary-function ". Amer.J.Obst. & Gynec., 128, 610-617 (1977).
- 218.- MOCHIZUKI,M.; MORIKAWA,H.; KAWAGUCHI,K. y TOJO,S._" Growth hormone, prolactin and chorionic somatomammotropin in normal and molar pregnancy ". J. Clin. Endocrinol. Metab. 43; 614-621 (1976).
- 219.- MOLTZ,L.; ROMMLER,A.; SCHWARTZ,U.; BIDLINGMAIER,F. & HAMMERSTEIN,J.-" Peripheral steroid-gonatotropin interactions and diagnostic significance of double stimulation with LH-RH in polycystic ovarian disease ". Amer.J. Obst. & Gynec. 134, 813-818 (1979).
- 220.- MORNEX,R.; ORGIAZZI,J.; HUGUES,B.; GAGNAIRE,J.C. & CLASTRAT,B.-" Normal pregnancy after treatment of hyperprolactinemia with bromoergocryptine, despite suspected pituitary tumors ". J.Clin.Endocr., 47,290-295 (1978).
- 221.- MORTIMER,R.H.; LEV GUR,M.; FREEMAN,R. & FLEISCHER,N.-" Pituitary response to bolus and continue injection of LHRH in normal women and women with polycystic ovarian syndrome ". Amer.J.Obst. & Gynec., 130,630-634 (1978).
- 222.- MROUEH,A.M. y SILER-KHODAR,T.M.-" Bromocriptine therapy in cases of amenorrhea-galactorrhea ". Am.J.Obstet. & Gynecol., 127, 3; 291-297 (1977).

- 223.- MTABAJI, J.P.; MANKU, M.S. y HORROBIN, D.F.-" Prolactin and lithium. Renal and vascular interactions ". Workshop on human prolactin. nr. 18. Amsterdam, 24-25 Agosto (1975).
- 224.- NIALI, H.D.; HOGAN, M.L.; SPUES, R.; ROSEMBLUM, I.Y. y GREENWOOD, F.C.-" Sequences of pituitary and placental lactogenic and growth hormones: evolution from a primordial peptide by gene duplication ". Proc.Natl.Acad.Sci. USA. 68; 866-869 (1971).
- 225.- NILES, L.P.; BROWN, G.M. & GROTA, L.J.-" Effects of neutralization of circulating melatonin and N-Acetylserotonin on plasma prolactin levels ". Neuroendocrinology, 23, 14-22 (1977).
- 226.- NOEL, G.L.; SUH, H.K.; STONE, G. & FRANTZ, A.G.-" Human prolactin and growth hormone release during surgery and conditions of stress". J. of Clinical Endocrinology and Metabolism. 35, 840-851 (1972).
- 227.- NOKIN, J.; VEKEMANS, M.; L'HERMITE, M. y ROBYN, C.-" 24 hours pattern of prolactin secretion ". Brit. Med.J. 3, 561-562 (1972).
- 228.- ODELL, W.D.; ROSS, G.T.; RAYFORD, P.L.-" Radioimmunoassay for human luteinizing hormone ". Metabolism. 15, 287 (1966).

- 229.- ODELL, W.D.; PARLOW, A.F.-" Radioimmunoassay for human follicle-stimulating hormone". Clin. Res., 15, 125 (1967).
- 230.- OGIHARA, T.; MATSUMURA, S.; ONISHI, T. et al.-" Effect of metoclopramide induced prolactin on aldosterone secretion in normal subjects ". La Metoclopramida es un antagonista de la L-Dopa. JAP. Life-Science, 20, 523-526 (1977).
- 231.- OGLE, T.F. & KITAY, J.I.-" Interactions of prolactin and adrenocorticotropin in the regulation of adrenocortical secretion in rats". Endocrinology, 104, 40-44 (1979).
- 232.- OJEDA, HARMS Y McCANN, S.M.-" Effect of blockade of dopaminergic receptors on prolactin and LH-release: Median eminence and pituitary sites of action". Endocr. 50, 1650-1656 (1974).
- 233.- OJEDA, S.R.; CASTRO-VAZQUEZ, A. & JAMESON, H.E.-" Prolactin response to blockade of dopaminergic receptors and to TRH injection in developing and adults rats. Role of estrogen in determining sex differences ". Endocrinology, 100, 427-439 (1977).
- 234.- OPIZZI, G.; VERDE, G. & DE STEFANO, F.-" Effects of metisergide on serum prolactin in women". Clin. Endocr. (Oxford) 4, 267-272 (1977).

- 235.- PARKER,L.N.; SACK,J.; FISHER,D.A. & ODELL,W.D.-" The adrenarche.. prolactin, gonadotropins, adrenal androgens and corticoid ". J. Clin. Endocr. & Metab. 46, 396-401 (1978).
- 236.- PARKER,D.C.; ROSSMAN,L.G. & VANDERLAAN,E.F.-" Relation of sleep-entrained human prolactin release to REM-non REM cycles ". Jorunal of Clinical Endocrinolgy and Metabolism. 32, 646-651 (1974).
- 237.- PASTEELS,H.L. & ROBYN,C.-" Human prolactin ". Excerpta Medica & American Elsevier. Amsterdam-New York (1973).
- 238.- PATTON,W.C.; BERGER,M.J.; THOMPSON,I.E.; CHONG,A.P.; GRIMES,E.M. & TAYMOR,M.L.-" Pituitary gonadotropin responses to synthethic LHRH in patients with typical and atypical polycystic ovarian disease ". Amer.J.Obst. & Gynec., 121, 382 (1975).
- 239.- PEPPERELL,R.J.; EVANS,J.H. & BROWN,J.B.-" Serum prolactin levels and the value of bromocryptine in the treatment of anovulatory infertility ". Brit.J.Obst. & Gynec. 84, 58-66 (1977).
- 240.- POLANSKY,S.; MUECHLER,E. y SORRENTINO,Jr.S.-" The effect of L-Dopa and clomiphene citrate on peripheral levels of luteinizing hormone-releasing factor ". Obstet. & Gynecol., 48; 79-83 (1976).

- 241.- POLATTI,F.; BOLIS,P.F.; RAVAGNI-PROBIZER,M.F.; BARUFFINI,A. & CAVALLERI,A.-" Treatment of hyperprolactinemic amenorrhea by intermittent administration of bromocryptine (CB-154)". Amer.J.Obst. & Gynec. 131, 729-796 (1978).
- 242.- QUIGLEY,M.E.; JUDD,S.J.; GILLILAND,G.C.; YEN,S.S.C.-
" Effects of a dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and in women with hyperprolactinemic anovulation ". JCLE & MET,48, 718-720 (1979).
- 243.- QUIGLEY,M.E.; JUDD,S.J.; GILLILAND,G.G. & YEN,S.S.C.-
" Functional studies of dopamine control of prolactin secretion in normal women and women with hyperprolactinemic pituitary microadenoma". J.Clin.Endocr. & Metab., 50, 994-998 (1980).
- 244.- RAJ,S.G.; BERGER,M.J.; GRIMER,E.M. & TAYMOR,M.L.-" The use of gonadotropins in the induction of ovulation in patients with polycystic ovarian syndrome". Fertil & Steril. 28, 1280 1284 (1977).
- 245.- RAKOFF,J.S.; SILER,T.M.; SINHA,Y.N. y YEN,S.S.C.-" Prolactin and growth hormone response after sequential stimulation with arginine and synthetic TRH". J.C.E. & M. 37; 641 (1973).

- 246.- RAKOFF, J.S.; RIGG, I.A. & YEN, S.S.C.-" The impairment of progesterone-induced pituitary release of prolactin and gonadotropin in patients with hypothalamic chronic anovulation". Amer.J.Obst. & Gynec. 130, 807-812 (1978).
- 247.- RAKOFF, J.; VANDENBERG, G.; SILER, T.M. & YEN, S.S.C.-" An integrated direct functional test of the adenohipophysis ". Amer. J. Obst. & Gynec. 119, 358-374 (1974).
- 248.- RAVITZ, A.J. & MOORE, K.E.-" Effect of amphetamine, methylphenidate and cocaine on serum prolactin concentration". Life Sc., 21, 267-272 (1977).
- 249.- REBAR, R.; JUDD, H.L.; YEN, S.S.C.; RAKOFF, J.; VANDENBERG, G. & NATOLIN, F.-" Characterization of inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovarian syndrome ". J. Clin. Invest. 57, 1320-1328 (1976).
- 250.- REITER, R.J.; DUDEEN, P.K. & SACKMAN, J.W.-" Subcutaneous implants of melatonin inhibit reproductive by daily melatonin injection ". Endocr.Res.Comm., 4, 35-44 (1977).
- 251.- REPORT OF A MEETING.-" Assay of protein hormones related to human reproduction: Problems of specificity of assay methods and reference standards". Acta Endocrinol. 71, 625-637 (1972).
- 252.- REUTER, A.M.; HENDRIC, J.C.; FRANCHIMONT, P.-" Mise au point d'un dosage radioimmunologique rapide des gonadotrophines". Ann.Biol.Clin. 31, 479 (1973).

- 253.- REYES, F.I.; FAYMAN, C. & GOMEZ, F.- " Pathological hyperprolactinemia: 5 years experience" en "Prolactin and Human Reproduction ". págs. 259,271. P.G. Crosignani and C. Robyn, eds. Academic Press, Nueva York (1977).
- 254.- REYNIK, J.V.; WENOF, M.; AUBERT, J.M. and STANGER, J.J.- " Incidence of hiperprolactinemia during oral contraceptive therapy ". Obstetric and Gynecology, 55, 6, 11(1980).
- 255.- RIGG, L.A. y YEN, S.S.C.- " Multiphasic prolactin secretion during parturition in human subjects ". Am.J.Obstet.Gynecol., 128, 2; 215-218 (1977).
- 256.- RIZO HURTADO DE MENDOZA, E.- Tesina de Licenciatura. pág. 80-83. Madrid.(1979)
- 257.- ROBYN, C.; DELVOYE, P.; VAN EXETER, C.; VOKELMAN, M. et al. " Physiological and pharmacological factors influencing prolactin secretion and its influence on human reproduction ". en "Prolactin in Human Reproduction ". P.G. Crosignani y C. Robyn, eds. págs. 71,96, Academic Press Nueva York. (1977).
- 258.- ROBYN, C.; DELEVOYE, P.; NOKIN, J.; VEKEMANS, M.; BDAWI, M.; PEREZ-LOPEZ, F.R. y L'HERMITE, M.- " Prolactin and human reproduction ". " Human prolactin ". (J.L. Pasteels y C. Robyn, edicotes). págs. 167-188. Excerpta Medica, Amsterdam (1973).

- 259.- ROBYN,C.; VEKEMANS,M.; CAUFRIEZ,A. y L'HERMITE,M.-
" Effects of sulpiride induced hyperprolactinemia on
circulating gonadotrophins and sex steroids during the
menstrual cycle ". I.R.C.S. J. Med. Sci., 4; 14 (1976).
- 260.- ROLLAND,R.; SCHELLEKENS,L.A. y LEQUIM,R.M.-" Successful
treatment of galactorrhea and amenorrhea, and subsequent
restoration of ovarian function by a new ergot alkaloid,
2 Brom-Ergocriptine ". Clin. Endocrinol., 3; 155-165
(1974).
- 261.- ROLLAND,R y HAMMOND,J.-" Demonstration of specific pro-
lactin receptors in porcine granulosa cells and corpora
lutea ". Workshop Human Prolactin. pág. 6. Abstracts
book. Amsterdam (1975).
- 262.- ROWE,T.C.; SHEARMEN,R.F. & FRASER,I.S.-" Antecedent fac-
tors and outcome in amenorrhea-galactorrhea ". Obst. &
Gynec., 54, 535-543 (1979).
- 263.- RUBIN,R.T.; GOVIN,P.R.; LUBIN,A.; POLAND,E. y PIRKE,K.
M.-" Nocturnal increase of plasma testosterone in men:
Relation to gonadotropins and prolactin ". J.C.E. & M.
40; 1027-1033 (1975).
- 264.- SACKMAN,J.W.; LITTLE,J.C. & RUDEEN,P.K.-" The effect
of lineal indoles given late in the light period of re-
production organs and pituitary prolactin levels in ma-
le golden hamsters".Horm.Res.8,84-92 (1977).

- 265.- SAMAN, LEAVENS y JESSE Jr.-" Serum growth hormone and prolactin response to TRH in patients with acromegaly before and after surgery ". J.C.E. & M., 38,6, 957-963 (1974).
- 266.- SASSIN,J.F.; FRANTZ,A.G.; WEITZMAN,E.D. y KAPEN,S.-" Human prolactin: 24 hour pattern with increased release during sleep ". Science, 177; 1205-06 (1972).
- 267.- SAUNDERS,D.M.; HUNTER,J.C.; HAASE,H.R. & WILSON,G.R.- Treatment of luteal phase inadequacy with bromocryptine" Obst. & Gynec. 53, 287-289 (1979).
- 268.- SCANES,C.G.; HARVEY,S.; BOLTON,N.J. y CHADWICK,A.-" Effect of prostaglandin E₂ on prolactin and growth hormone secretion in the domestic fowl ". I.R.C.S. Med.Sci. 6; 58 (1978).
- 269.- SCHALLY,A.V.; REDDING,T.W.; ARIMURA,A. et al.-" Isolation of a gamma-amino-butyric acid from pig hypothalamic tissue and demonstration of its prolactin release activity in vivo and in vitro ". Endocrinology. 100,681-691 (1977).
- 270.- SCHAMS,D.; REINHARDT,V. y KARG,H.-" The immediate response of the plasma prolactin level to oestrogen and progesterone in fusions in bulls ". Acta Endocrinologica, 76; 242-247 (1974).

- 271.- SCHENKER, J.G.; BEN DAVID, M.; PÖLISHUK, W.Z.-" Prolactin in normal pregnancy: relationship of maternal, fetal and amniotic fluid levels ". Am.J.Obstet.Gynecol., 123; 834-838 (1975).
- 272.- SCHOEMAKER, J.; WENTZ, A.C. & JONES, G.E.S.-" Stimulation of follicular growth with pure FSH in patients with anovulation with elevated LH levels ". Obst. & Gynec., 51, 270-277 (1978).
- 273.- SCHULZ, K.D.; GEIGER, W.; DEL POZO, E.; LOSE, K.H.; KUNZIG, H.J. y LANCRANIAN, I.-" The influence of the prolactin inhibitor bromocriptine (CB-154) on human luteal function in vivo ". Arch. Gynak. 221; 93-96 (1976).
- 274.- SCOTT, J.A.; BREENNER, P.F.; KLETZKY, O.A. & MISHELL, D.R.-" Factors affecting pituitary gonadotropin function in users of oral contraceptive steroids ". Amer.J.Obst. & Gynec., 130; 817-821 (1978).
- 275.- SEPPALA, M.; HIRVONEN, E.; RANTA, T.; VIRKHUNEN, P. y LEPALUOTO, J.-" Prolactin and CB-154 in amenorrhea ". Workshop on Human Prolactin. Amsterdam, Agosto (1975).
- 276.- SEPPALA, M.; HIRVONEN, E. y RANTA, J.-" Bromocriptine treatment of secondary amenorrhea ". Lancet, 1, 1154-1156 (1976).
- 277.- SEPPALA, M.; LEHTOVIRTA, P. & RANTA, T.-" Discordant patterns of hyperprolactinemia and galactorrhea in secon-

- dary amenorrhea ". Acta Endocrinol., 86, 457-463 (1977).
- 278.- SHEARMAN, R.F.-" Prolonged secondary aménorrhea after oral contraceptive-therapy ". Lancet, 2, 64 (1971).
- 279.- SHERWOOD, L.M.-" Current concepts: human prolactin ". New England Journal of Medicina, 284, 774 (1971).
- 280.- SHIU, R.P.C.; KELLY, P.A. y FRIESEN, H.G.-" Radioreceptor assay for prolactin and other lactogenic hormones ". Science, 180; 963-971 (1973).
- 281.- SHIU, R.P.C. y FRIESEN, H.G.-" Properties of a prolactin receptor from the rabbit mammary gland ". Biochem. Journal, in Press (1975).
- 282.- SHOME, B. ; PARLOW, A.F.-" Human pituitary prolactin (h PRL) . The entire linear amino acid sequence ". J. Clin. Endocr. and Metab., 45, 112-1115 (1977).
- 283.- SINHA, Y.; SELBY, M.; LEWIS, U.J. & VANDER LAAN, W.P.-" A homologous radioimmunoassay for h. PRL ". J. Clin. End. Metab., 35, 182-185 (1973).
- 284.- SMITH, K.D.; TCHCLAKIAN, K.K.; CHOWDHURY, M.; STEINBERGER, E.-" Rapid oscillations in plasma levels of testosterone, LH and FSH hormone in men ". Fert. and Steril., 25, 11; 956 (1974).
- 285.- SPELLACY, W.N.; CARLSON, K.L. y SCHADE, S.L.-" Human growth hormone studies in patients with galactorrhea (Ahumada

- del Castillo Syndrome) ". Amer. J. Obstet. Gynec., 100, 84 (1968).
- 286.- STEVENS,R.W. & LAWSON,D.D.-" Size homogeneity of plasma prolactin in the female rat ". Life Science, 20,12-18 (1977).
- 287.- STONE,R.T.; MAURER,R.A. & GORSKI,J.-" Effect of estradiol-17-beta on prolactin messenger RNA activity in the pituitary rat gland ". Biochemistry, 16, 4915-4921 (1977).
- 288.- STORRING,P.L.; BANGHAN,D.R.; MARY-COTES, P.; GAINES,R.E. & JEFFCOATE,S.L.-" The international reference preparation of human pituitary luteinizing hormone for immunoassay ". Acta Endocrinológica, 88, 250-266 (1978).
- 289.- STRAUCH,G.; MAHOUDEAU,J.; VALCKE,J.C.; TUQUENNE,D.; PICQUE,L. & BRICAIRE,H.-" Studies on reversal and mechanism of prolactin-induced anovulation" en "Prolactin in Human Reproduction ". págs. 161, 178 ,P.G. Crosignani and C. Robyn, eds. Academic Press, Nueva York (1977).
- 290.- SUTER,S.N.; KAPLAM,S.L.; AUBERT,M.L. & GRUMBACH,M.-" Plasma prolactin and thyrotropin and the response of gonadotropin releasing factor in children with primary and hypothalamic hypothyroidism ". J. Clin. Endocr. & Metab. 47, 1015-1020 (1978).
- 291.- SUZUQUI,K.; GAUTVIK,K.M.; KOURIDES,I.; WEINTRAUV,B.D.; GRAEBER,C.T.; MALOOF,F.; ZUCKERMAN,J.E. y TASHJIAN. Jr.-

- " Does TRH play a role in prolactin release in nursing mothers ?". Gynec. Invest., 5, 1: 53 (1974).
- 292.- TANAKA,T.; FUJIMOTO,S. & KATSUZAWA,T.-" The effect of ovarian wedge resection and incision on circulating gonadotropins in patients with PCO ". International J. Fertil., 23, 95-99 (1978).
- 293.- TAKAHARA,A.; ARIMURA,A. y SCHALLY,A.V.-" Effects of catecholamines on the TRH-stimulated release of prolactin and growth hormone from sheep pituitaries ". Endocrinol. 95,5; 1490 (1974).
- 294.- TASHIJAN,A.H.Jr.; BAROWSKY,N.J. y JENSEN,D.K.-" TRH: direct evidence for stimulation of prolactin production by pituitary cells in culture ". Biochem. Biophys. Res. Commun., 43, 516-523 (1971).
- 295.- TAUBER,P.F.; L'HERMITE,M.; DAHLEN,H.G.; ROBYN,C.; FRIEDERICH,E.; SCHINDLER,A.E. y SCHINDLER,H.P.G.-" Effects of a new antioviulatory steroid on gonadotropins, prolactin, and blood coagulation ". Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 5/4; 223-232 (1975).
- 296.- TOLIS,G.; DENT,R. & GUYDA,H.-" Opiates, prolactin and dopamine receptor ". J. Clin. Endocr. & Metab., 47, 200-203 (1978).
- 297.- TURKINGTON,R.W.; UNDERWOOD,L.E. y VANWYCK,J.-" Elevated serum prolactin levels after pituitary stalk section

- in man ". New. Eng. J. of Med. 285, 807-710 (1971).
- 298.- TURKINGTON,R.W.-" Inhibition of prolactin secretion and successful therapy of the Forbes-Allbright syndrome with L-Dopa ". J.C.E. & M., 34; 306-311 (1972).
- 299.- TURKINGTON,R.W.-" Effector-receptor relations in the action of prolactin ". en " Human prolactin ". págs. 24, 34, J.L. Pasteels and C. Robyn, eds. Excerpta Medica. North-Holland. Amsterdam. Nueva York (1973).
- 300.- TURKINGTON,R.W.-" Secretion of prolactin by patients with pituitary and hypothalamic tumors". J. Clin. Endocr., 34; 159-164 (1972).
- 301.- TURKINGTON,R.W.-" Molecular-biological aspects of prolactin " en " Lactogenic Hormones ". págs. 169, 183. G.E.W. Wostelholme and J. Knighn, eds. Ciba Foundation, Londres (1972).
- 302.- TURKINGTON,R.W.; MAJUMDER,G.C.; KADOHAMA,N.; Mc INDIE, J.H. y FRANTZ,W.L.-" Hormonal regulation of gene expression in mammary cells ". Rec. Progr. Horm. Res., 29, 417 (1973).
- 303.- TURKSOY,R.N.-" Response of amenorrheic patients with normal serum prolactin to chlorpromazine during administration of human menopausal gonadotropin ". Amer.J.Obst. & Gynec., 130, 887-890 (1978).

- 304.- TYSON,J.E.; RABINOWITZ,D.; MERMEE,T.J. y FRIESEN,H.-
" Response of plasma insulin and humar growth hormone
to arginine in pregnant and post-partum femmales ".
Amer.J.Obstet.Gynecol., 103, 313 (1969).
- 305.- VALE,RIVIER,BRAZEAU, GUILLEMIN,R.-" Effects of somatos-
tatin on the secretion of thiotropin and prolactin ".
Endocrinol., 95,4; 968 (1974).
- 306.- VAN CAMPENHOUT,J.; PAPAES,S.; BLANCHET,P.; WYMAN,H. &
SOMMA,M.-" Pituitary responses to synthetic luteinizing
hormone releasing hormone in thirty - four cases of
amenorrhea or oligomenorrhea associated with galacto-
rrhea ". Amer. Obst. & Gynec., 127,723-728 (1977).
- 307.- VANDER GUYTEN,A.A.; SAHULEKA,P.C. & KWA,H.-" PRL inhibi-
tion test with L-Dopa: decrease and restoration of plas-
ma PRL levels in the rat by a peripheral process ".
Workshop on Human Prolactin. Abstracts Book. Amsterdam
(1975).
- 308.- VANDERLAAN,W.P.-" Manifestations of prolactin-secreting
pituitary tumors in childhood and adolescence ". Clin.
Res. 22, 2; 102A (1974).
- 309.- VANLOOK ,P.A.; Mc NEYLLY,A.S.; HUNTER,W.M. & BAIRD,D.
T.-" The role of prolactin in secondary amenorrhea ".
in "Prolactin and Human Reproduction". págs.217,224.
P.G. Crosignani and C. Robyn,eds. Academic Press,
Nueva York (1977).

- 310.- VASSILEVA-POPOVA, J.G. -" Conformational characteristics of the prolactin molecule ". International Symposium on growth Hormone and Related Peptides. pág. 140. Abstracts Book. Milano (1975).
- 311.- VAUGUIN, T.C.; HANEY, A.P.; WIEBE, R.H.; KRAMER, R.S. & HAMMOND, C.B. -" Spontaneous regression of prolactin producing pituitary adenomas ". Amer.J.Obst. & Gynec., 136; 980-982 (1980).
- 312.- VEKEMANS, M. -" Nictohemeral variation in HPRL serum concentration ". Workshop in Human Prolactin. Abstracts Book. Amsterdam (1975).
- 313.- VEKEMANS, M.; DELVOYE, P.; L'HERMITE, M. -" Serum prolactin levels during the menstrual cycle ". J. Clin. Endocr. & Metab., 44, 989-993 (1977).
- 314.- VESCOVI, G.; BELLEVILLE, F.; PAYSANT, P. & NABEL, P. -" Formes moléculaires circulantes de la prolactine chez la femme normale allaitant et au cours du syndrome d'amenorrhée-galactorrhée tumorale ". Comp. rend. Soc. Biol. 171, 430-436 (1977).
- 315.- VOLPE, R.; KLINGER, D.; BIRD, C.; CLARK, A.F. & FRIESEN, H. -" Idiopathic galactorrhea and mild hypogonadism in a young adult male ". J.Clin.Endocr. 35, 684-692 (1972).
- 316.- VON GRAFFENRIED, B.; DEL POZO, E.; ROVBIECK, J.; KREBS, E.; POLDINGER, W.; BURMEISTER, P. y KERP, L. -" Effects

of the synthetic enkephalin analogue FK 33-384 in man".
(Preliminary results). Nature (en prensa).

- 317.- WEISS, R.R.; FRANTZ, A.G.; MACRI, J.N.; ROBINS, J. & MERKER, J.G.- "Prolactin and HPL changes in maternal serum and amniotic fluid in midtrimester induced abortions". Amer. J. Obst. & Gynec., 129, 9-13 (1977).
- 318.- WHITE, A.- "The chemistry and physiology of adeno-hypophysial luteotropon (prolactin)". Vitamines and Hormones, 7, 253 (1949).
- 319.- WIDE, L.- Acta Endocr. (Kbh) 62 suppl., 142-204 (1965).
- 320.- WIEBER, R.H.; HAMMOND, C.B. y BORCHERT, L.G.- "Diagnosis of prolactin-secreting pituitary microadenomas". Am. J. Obstet. Gynecol., 126, 8; 993-996 (1976).
- 321.- WIGGINS, J.F. & FERNSTROM, J.D.- "L-Dopa inhibits prolactin secretion in proestrus rats". Endocrinology, 101, 469-474 (1977).
- 322.- WILSON, R.G.; PERCY-ROBB, I.; SIGHAL, V.K.; FORREST, A.P.M.; COLE, E.N.; BOYNS, A.R. y GRIFFITHS, K.- "Response of plasma prolactin and growth hormone to insulin hypoglycemia". The Lancet, 1283, 16 Diciembre (1972).
- 323.- WILSON, E.A.; ERICKSON, C.F. & ZARUTSKI, P.- "Endocrine studies of normal polycystic ovarian tissues in vitro". Obst. & Gynec., 134, 56-63 (1979).

- 324.- WODE-HELGODT,B.; ENEROTH,P. & FIRO,B.-" Effect of clorpromazine treatment on prolactin levels in cerebrospinal fluid and plasma in psychotic patients ". Acta Psychiatr. Scand. 56, 280-293 (1977).
- 325.- YEN,S.S.C.; VELA,P. & RANKIN,J.-" Inappropriate secretion of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease ". J. Clin. Endocr. & Metab. 30, 435 (1970).
- 326.- YEN,S.S.C.; EHARA,Y. y SILER,T.M.-" Aumentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadal women ". J. Clin. Invest., 53, 42; 652-655 (1974).
- 327.- YEN,S.S.C.; VANDENBERG,G.; REBAR,R. & EHARA,Y.-" Variation of pituitary responsiveness to synthatic LRF during different phases of the menstrual cycle ". J. Clin. Endocr. & Metab., 25, 932 (1972).
- 328.- YUEN,B.H.; McCOMB,P.; SY,L.; LEWIS,J. & CANNON,W.-" Plasma prolactin, HCG, E₂ T and progesterone in the ovarian hyperstimulation syndrome ". Amer.J.Obst. & Gynec., 133, 316-320 (1979).
- 329.- ZANINI,A.; GIANTASIO,G. DE CAMILI,P. et al.-" Studies on rat pituitary homographs. I. In vitro release of growth hormone and prolactin". Endocrinology, 104,226-236 (1979).
- 330.- ZARATE,A. et al.-" Gonadotropin and prolactin secretion

in human pseudocyesis ". Ann. d'Endocrinol, 35, 445-450 (1974).

- 331.- ZARATE, A.; JACOBS, L.S.; CANALES, E.S.; SCHALLY, A.V.; DE LA CRUZ, A.; SORIA, J. & DAUGHADAY, W.-" Functional evaluation of the pituitary reserve in patients with the amenorrhea-galactorrhea syndrome, utilizing LH-RH, L-Dopa and chlorpromazine ". J. Clin. Endocr. & Metab., 37, 855-859 (1973).
- 332.- ZARATE, A.; CANALES, E.S.; DE LA CRUZ, A.; SORIA, J. & SCHALLY, A.V.-" Pituitary response to synthetic LH-RH in Stein Leventhal syndrome and functional amenorrhea ". Obst. & Gynec., 41, 803-810 (1972).

